

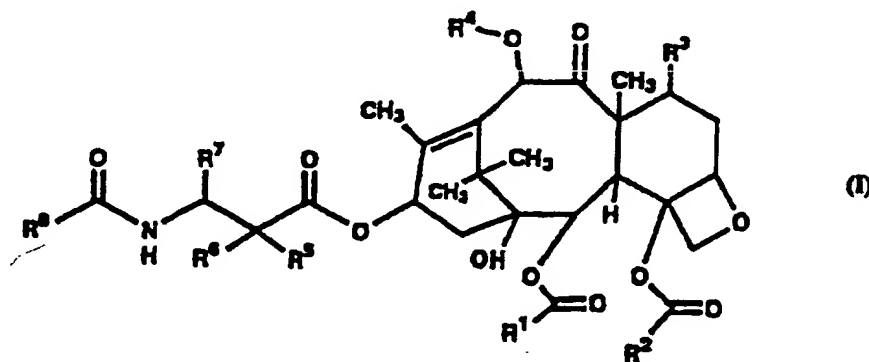


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 305/14, A61K 31/335	A1	(11) 国際公開番号 WO96/23779 (43) 国際公開日 1996年8月8日(08.08.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00207 (22) 国際出願日 1996年2月1日(01.02.96) (30) 優先権データ 特願平7/15652 1995年2月2日(02.02.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 寺沢弘文(TERASAWA, Hirofumi)(JP/JP) 曾我恒彦(SOGA, Tsunehiko)(JP/JP) 魚戸浩一(UOTO, Kouichi)(JP/JP) 〒134 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, CN, FI, KR, NO, RU, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : ETHER DERIVATIVE

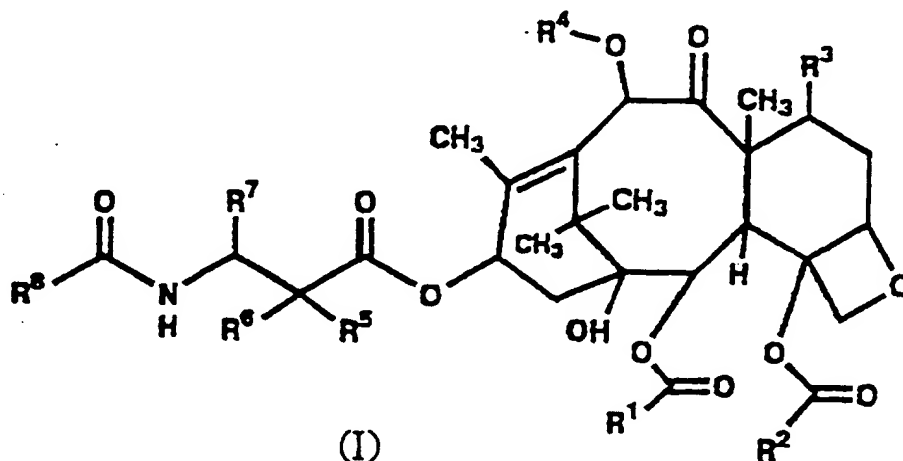
(54) 発明の名称 エーテル誘導体



(57) Abstract

A novel taxol derivative having an antitumor effect and represented by formula (I), wherein R¹ represents phenyl; R² represents alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl or alkoxy; R³ represents hydroxy, hydrogen or halogeno; R⁴ represents alkyl, alkenyl or alkynyl; R⁵ represents hydrogen, hydroxy, halogeno or alkyl; R⁶ represents hydrogen, hydroxy, halogeno or alkyl; R⁷ represents alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or a heterocycle; and R⁸ represents alkyl, aryl or alkoxy.

本発明は抗腫瘍作用を有する下記一般式 (I) で表される新規タキソール誘導体に関するものである。



[式中、

R¹ はフェニル基、R² はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはアルコキシル基、R³ は水酸基、水素原子またはハロゲン原子、R⁴ はアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基、R⁵ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基、R⁶ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基、R⁷ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、または複素環基、R⁸ はアルキル基、アリール基またはアルコキシル基である。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LR	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボーン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドヴァ共和国	SK	スロバキア
BH	バーレーン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	SZ	スワジランド
BS	バハマ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UY	ウルグアイ

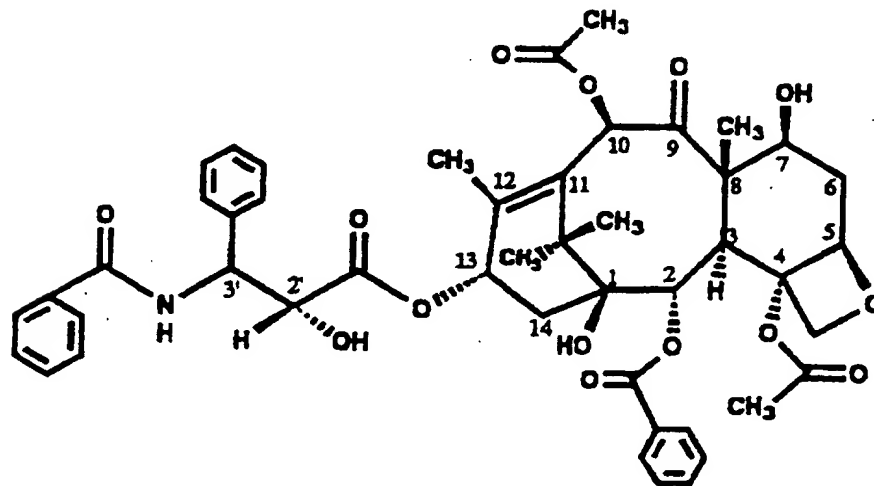
明 細 書
エーテル誘導体

技術分野

5 本発明は抗腫瘍作用を有する新規タキソール誘導体に関するものである。

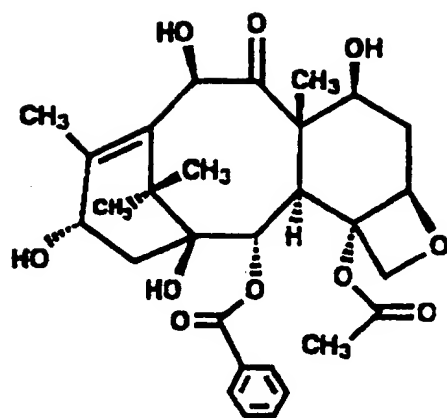
背景技術

タキソールは次に示す化学構造式で表される天然物で、西洋イチイの幹などから微量得られる。



20 タキソールは抗腫瘍活性を有することが知られており、その作用機作は細胞分裂における微小管の解重合阻害作用に基づくものとされており、従来の抗腫瘍剤とは異なるタイプの抗腫瘍剤としてその臨床応用が期待されている。

25 これまでは、タキソールは天然から極く微量しか得られなかった。しかし、近年になって、イチイ類の葉等から比較的多量に得ることのできる次式で表されるタキソール前駆体である 10-O-デアセチルパッカチン III

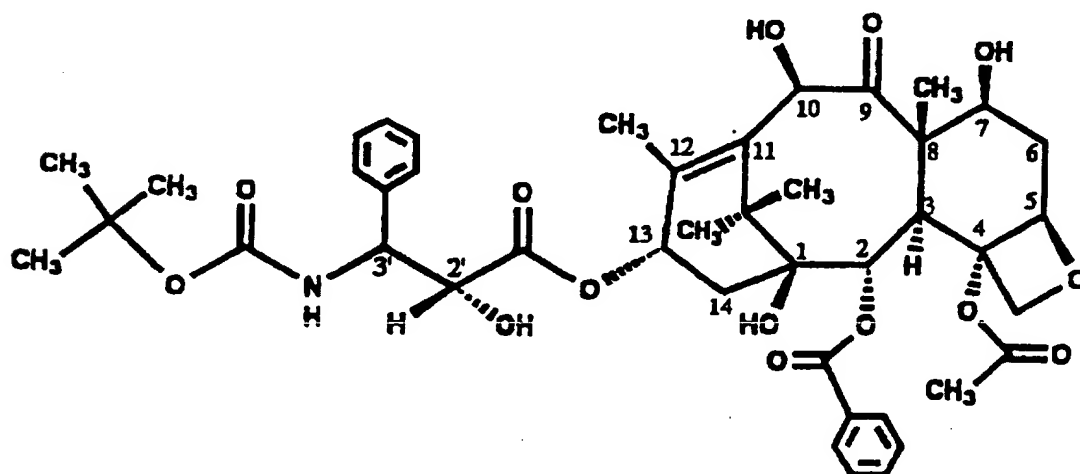


5

10

15

を原料として用いて半合成したタキソール誘導体が報告され始めている（特開平
03-505725）。なかでも次式で表される構造を有する化合物（タキソテ
ール）は、タキソールと同等以上の抗腫瘍活性を有する化合物として注目され、
現在抗腫瘍剤としての開発が進められている。



20

25

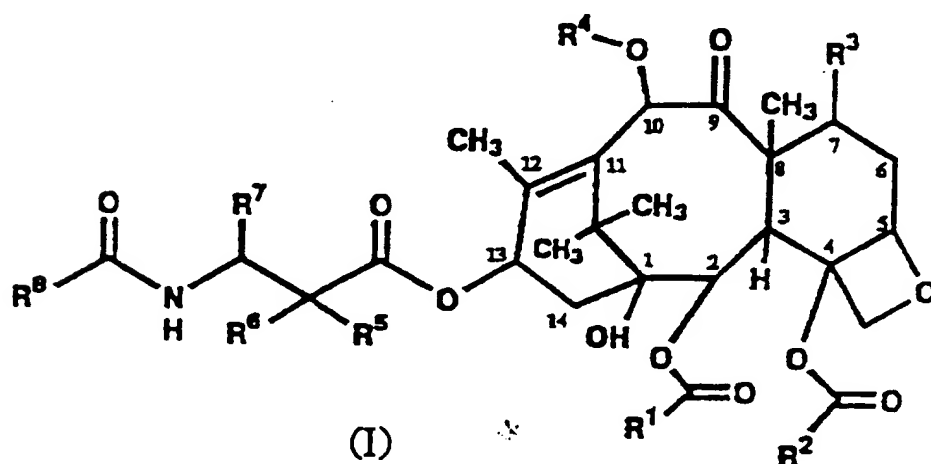
しかしながら、タキソールやタキソテール誘導体は抗腫瘍剤として有望なもの
ではあるが、臨床試験では消化器癌、特に大腸癌等に対する有効性は低いことが
判明し、より強い抗腫瘍効果を持つ誘導体が望まれている。また、タキソールや

タキソール誘導体は水溶性が低いことも知られている。

発明の開示

従来、タキソール誘導体の10位置換基としては、アセトキシ基や水酸基、およびその水酸基をさらにアシル基、アルキルアミノカルボニル基（EP 5 2 4 0 9 3）等で置換したものが報告されており、また10位に置換基を持たない誘導体〔テトラヘドロン レター（Tetrahedron Lett.）, 34, 4 9 2 1（1 9 9 3）〕も知られている。本発明者等は鋭意検討した結果、10位にエーテル型置換基を導入した誘導体が強いつ腫瘍活性を有すると共に水溶性を改善できることを見だし本発明を完成した。

本発明は、一般式（I）



[式中、

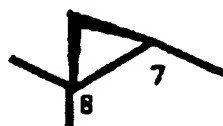
R^1 はフェニル基

（該フェニル基は、ハロゲン原子、アルキル基およびアルコキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。）を意味する。

R^2 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはアルコキシ基

- 5 (これらアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはアルコキシル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。なお、置換基の置換位置は該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基およびアルコキシル基のいずれの位置でもよい。)
- を意味する。

- 10 R^3 は水酸基、水素原子またはハロゲン原子を意味する。また、 R^3 は8位に結合しているメチル基と一緒に次の部分構造を形成してもよい。



15

- R^4 はアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基
- (これらアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、カルボキシル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アリール基および複素環基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。なお、置換基の置換位置は該アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基のいずれの位置でもよい。また、アリール基および複素環基はさらにカルボキシル基、アルキル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。)
- 20
- 25

い。なお、置換基の置換位置は該アリール基および複素環基のいずれの位置でもよい。)

を意味する。

R^5 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基を意味する。

5 R^6 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基を意味する。

R^7 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基または複素環基

(これらアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、または複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、
10 アルコキシ基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。なお、置換基の置換位置は該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル
15 基、アリール基および複素環基のいずれの位置でもよい。)

を意味する。

R^8 はアルキル基、アリール基またはアルコキシ基

(これらアルキル基、アリール基またはアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、フェニル
20 ル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。なお、置換基の置換位置は該アルキル基、アリール基およびアルコキシ基のいずれの位置でもよい。)

25 を意味する。]

で表される化合物およびその塩に関する。

次に、本明細書で用いる用語について説明する。

ここで用いられる、“ $C_1 \sim C_6$ 。”とは炭素数1から6のものという意味で、例えば、“ $C_2 \sim C_6$ アルケニル基”は炭素数が2から6のアルケニル基を意味

する。

“アルキル基”、“アルケニル基”および“アルキニル基”は直鎖でも分枝鎖でもよく、炭素数1（アルケニル基およびアルキニル基の場合は炭素数2）から炭素数6までのものが好ましい。

- 5 “アルコキシル基”とは、基-O-にアルキル基が結合したものを意味するが、該アルキル基にフェニル基（置換基を有していてもよい。）が置換したのもでもよく、この様な例としてはベンジルオキシ、フェネチルオキシ、p-メトキシベンジルオキシ等が挙げられる。なお、アルキル部分は炭素数1から6のものが好ましい。

- 10 “アルコキシカルボニル基”とは、基-COO-の酸素原子にアルキル基が結合したものを意味するが、該アルキル基にフェニル基（置換基を有していてもよい。）が置換したのもでもよく、この様な例としては、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。なお、アルキル部分は炭素数1から6のものが好ましい。

- 15 “アリアル基”とは、芳香族炭化水素の核から水素原子1個を除いた1価基のことを意味し、例えば、フェニル、トリル、ビフェニル、ナフチル等が挙げられる。

“アミノアルキル基”のアミノ基の結合位置はアルキル基のどの位置でもよい。また、アルキル基の炭素数は1から6が好ましい。

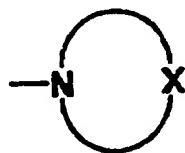
- 20 “アルキルアミノ基”とは、アミノ基にアルキル基が1個置換したもの、あるいはアミノ基にアルキル基が2個置換したもの（2個のアルキル基は同一でも異なっても良い。）を意味する。また、アルキル基の炭素数は1から6が好ましい。

- “アシル基”とは、カルボニル基(-CO-)に水素原子、アルキル基またはアリアル基が結合したものを意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、
25 ル、ベンゾイル等が挙げられる。なお結合するアルキル基としては、炭素数1から6のものが好ましく、結合するアリアル基としてはフェニル基が好ましい。

“複素環基”とは、環構造の構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる原子の1種以上を1個または複数個含む、単環性あるいは二環性の飽和もしくは不飽和の複素環化合物から導かれる置換基を意味し、

これら複素環基はいずれの位置で結合してもよい。単環性の複素環基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、ジオキサン、ピラン、モルホリン等の単環性の複素環化合物から導かれる置換基が挙げられる。二環性の複素環基としては、ベンゾフラン、インドリジン、ベンゾチオフェン、インドール、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、クロマン等の二環性の複素環化合物から導かれる置換基が挙げられる。

“式



(Xは酸素原子、硫黄原子、S=O、CH₂、CH-Y、NHまたはN-Yを意味し、Yはアルキル基を意味する。)

で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基（該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。）”とは、複素環基の構成原子として必ず窒素原子を1個含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環化合物から導かれる置換基を意味し、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソオキサゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキサイド等が挙げられる。

次に、一般式(I)中の各置換基の好ましいものを挙げる。

R¹のフェニル基の置換基としての“アルキル基”、“アルコキシル基”は炭素数1から3のものが好ましい。

R¹のフェニル基の置換基の数としては、1または2が好ましく、置換基の置

換位置は、メタ位が好ましい。

R^1 としては、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基が1個または2個メタ位に置換したフェニル基、または無置換のフェニル基が好ましい。

5 R^2 としては、アルキル基、アルコキシル基およびシクロアルキル基が好ましい。

R^2 の“アルキル基”としては、 $C_1 \sim C_6$ 。アルキル基が好ましく、特にメチル基、エチル基、プロピル基が好ましい。

R^2 の“アルコキシル基”としては、 $C_1 \sim C_6$ 。アルコキシル基が好ましく、特にメトキシ基、エトキシ基が好ましい。

10 R^2 の“シクロアルキル基”としては、 $C_3 \sim C_6$ 。シクロアルキル基が好ましく、特にシクロプロピル基が好ましい。

R^2 としては、メチル基、エチル基、プロピル基、メトキシ基、エトキシ基またはシクロプロピル基が特に好ましい。

R^3 の“ハロゲン原子”としては、フッ素原子が好ましい。

15 R^3 としては、水素原子または水酸基が好ましい。

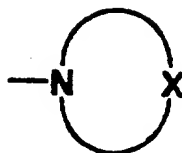
R^4 としてはアルケニル基、アルキル基が好ましい。（該アルキル基は、カルボキシル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、
20 アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アリール基および複素環基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。なお、アリール基および複素環基は、さらにカルボキシル基、アルキル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基からなる群から
25 選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。）

R^4 の“アルキル基”としては、 $C_1 \sim C_6$ 。アルキル基が好ましく、特にメチル基、エチル基、プロピル基が好ましい。

R' における“アルケニル基”としては、C₃～C₆アルケニル基が好ましく、特にアリル基が好ましい。

R' のアルキル基の置換基としては、アルキルアミノ基または複素環基が好ましい。

5 複素環基の中では式



10

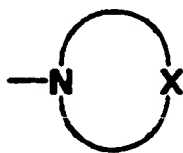
(Xは酸素原子、硫黄原子、S=O、CH₂、CH-Y、NHまたはN-Yを意味し、Yはアルキル基を意味する。)

で表される、窒素原子を含む5員環または6員環の大きさの飽和の複素環基（該複素環基は、その環の構成成分である炭素原子上にアルキル基を1個または複数
15 個有してもよい。）が好ましい。

アルキルアミノ基のアルキル部分はC₁～C₃アルキル基が好ましく、ジアルキル置換でもよい。（ジアルキル置換の場合、その2つのアルキル基は同一でも異なってもよい。）

式

20



25 (Xは酸素原子、硫黄原子、S=O、CH₂、CH-Y、NHまたはN-Yを意味し、Yはアルキル基を意味する。)

で表される、窒素原子を含む5員環または6員環の大きさの飽和の複素環基（該複素環基は、その環の構成成分である炭素原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。）の中では、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンから導かれる基が特に好ましい。また、YはC₁～C₃アル

キル基が好ましい。

また、複素環基の環の構成成分である炭素原子上に置換するアルキル基としては、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

5 R^4 としては、アリル基、モルホリノエチル基、チオモルホリノエチル基が最も好ましい。

R^5 および R^6 の“ハロゲン原子”としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましい。

R^5 および R^6 の“アルキル基”としては、メチル基、エチル基、プロピル基が好ましい。

10 R^5 としては、ハロゲン原子、水酸基が好ましく、ハロゲン原子の中では、特にフッ素原子が好ましい。

R^6 としては、ハロゲン原子、水素原子またはアルキル基が好ましい。ハロゲン原子の中では、特にフッ素原子が好ましい。アルキル基の中では、特にメチル基が好ましい。

15 R^5 および R^6 として最も好ましいのは、 R^5 がフッ素原子、 R^6 がフッ素原子の組み合わせのもの、 R^5 が水酸基、 R^6 が水素原子の組み合わせのもの、あるいは R^5 が水酸基、 R^6 がメチル基の組み合わせのものが挙げられる。

R^7 としてはアリール基、複素環基、アルケニル基が好ましい。

R^7 の“アリール基”としては、フェニル基が好ましい。

20 R^7 の“アルケニル基”としては、2-メチル-1-プロペニルが好ましい。

R^7 の複素環基としては、単環性の複素環基が好ましく、さらには、単環性の5員環または6員環の複素環基が好ましく、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾール、チアゾール、
25 オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、ジオキサン、ピラン、モルホリン等が挙げられる。

R^7 の複素環基の中では、単環性の5員環または6員環の複素環基で環構造の構成原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を1個含む複素環基が特に好

ましく、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピラン等から導かれる基が挙げられる。

5 R^7 の複素環基の中では、単環性の 5 員環または 6 員環の複素環基で環構造の構成原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を 1 個含む不飽和の複素環基が最も好ましいものとして挙げられ、具体的には、フラン、ピリジン、ピロールから導かれる基が最も好ましい。

R^7 としては、2-メチル-1-プロペニル基、フェニル基、フリル基、ピリジル基、ピロリル基が特に好ましい。

10 R^8 はアリール基またはアルコキシル基が好ましい。

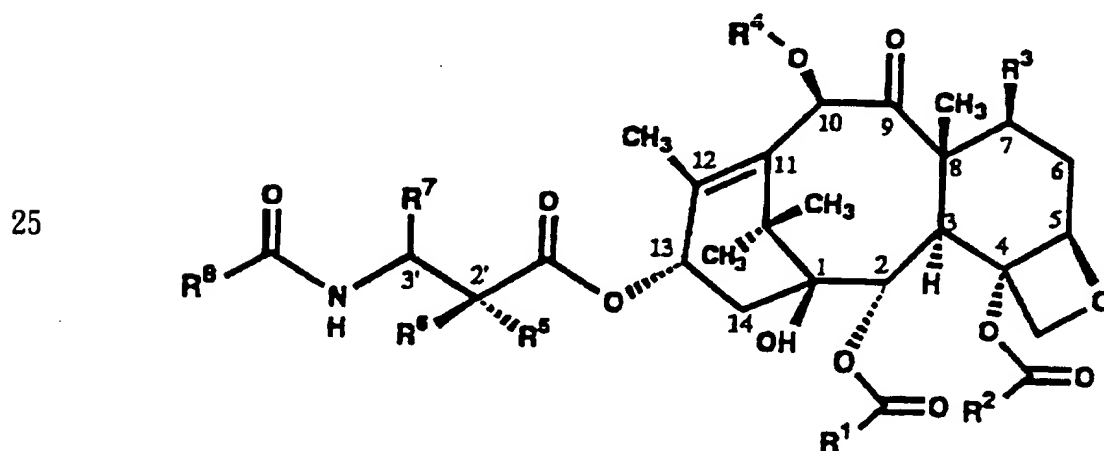
R^8 の“アリール基”としては、フェニル基が好ましい。

R^8 の“アルコキシル基”としては、第三級ブトキシ基が好ましい。

R^8 としては、フェニル基、第三級ブトキシ基が特に好ましい。

15 本願に含まれる化合物としては R^1 がフェニル基、 R^2 がメチル基、エチル基、プロピル基、メトキシ基、エトキシ基またはシクロプロピル基、 R^3 が水素原子または水酸基、 R^4 がアリル基、モルホリノエチル基またはチオモルホリノエチル基、 R^5 が水酸基、 R^6 が水素原子、 R^7 がフェニル基、フリル基または 2-メチル-1-プロペニル基、 R^8 が第三級ブトキシ基である化合物が最も好ましい。

20 本発明においては、次に示す立体配置のものが好ましい。

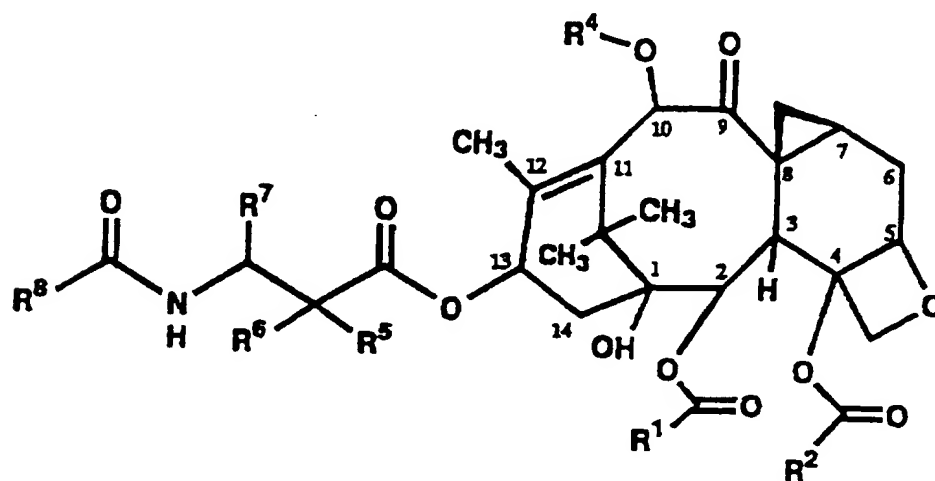


また、置換基 R^1 の結合している 3' 位の立体配置は、どちらの立体配置のものも含まれるが、天然のタキソールと同じ立体配置のものがより好ましい。

本発明化合物においては、次の構造を有するものも好ましい例としてあげることができる。

5

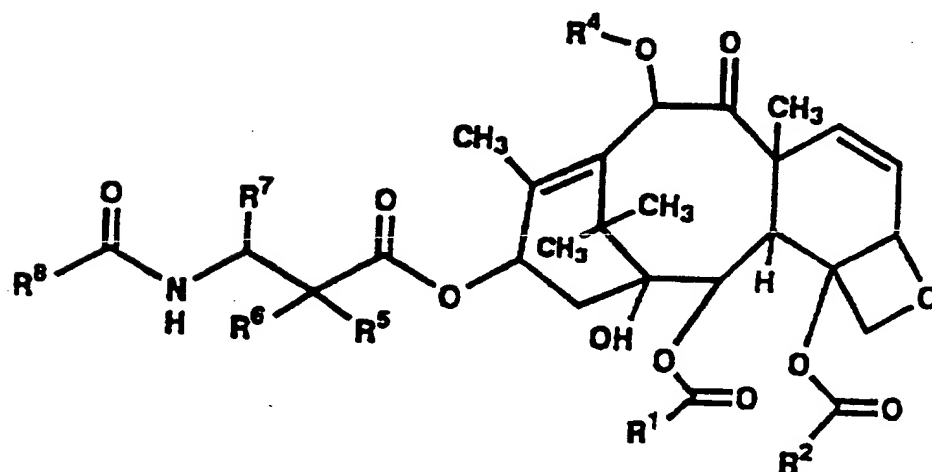
10



15

および

20



25

本発明のタキソール誘導体は遊離体のままでもよいが、酸付加塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨ

ウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。

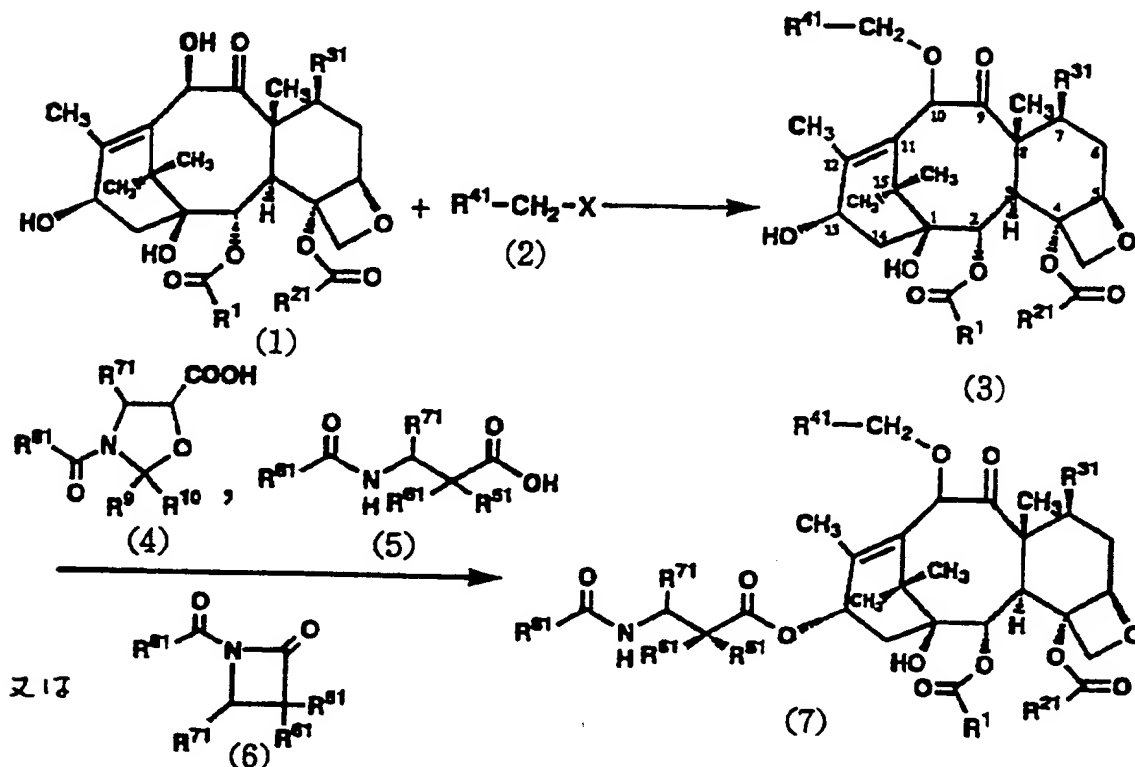
本発明化合物の製造法を説明する。

5

10

15

20



(上記反応式中、 R^{21} は R^2 および保護基によって保護されている R^2 (R^2 が水酸基やアミノ基等で置換されている場合) を意味する。

R^{31} は水素原子、ハロゲン原子または保護された水酸基を意味する。

R^{41} は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アルコキシカルボニル基等を意味し、ビニル基、フェニル基等が好ましい。

Xはヨウ素、臭素等のハロゲン原子またはメタンスルホニルオキシ基やp-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基として作用するものを意味する。

R^{51} は水素原子、保護された水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基を意味する。

$R^{6'}$ は水素原子、保護された水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基を意味する。

$R^{7'}$ は R^7 および保護基によって保護されている R^7 (R^7 が水酸基やアミノ基等で置換されている場合)を意味する。

- 5 $R^{8'}$ は R^8 および保護基によって保護されている R^8 (R^8 が水酸基やアミノ基等で置換されている場合)を意味する。

R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アリール基等を意味し、両方ともメチル基であるものや一方がp-メトキシフェニル基で他方が水素原子であるものが好ましい。

- 10 水酸基またはアミノ基の保護基としてはトリエチルシリル基、第三ブチルジメチルシリル基等のシリル系の保護基や1-エトキシエチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジル基等が挙げられる。)

- まず、式(1)で表される化合物(以下、化合物(1)と表し、その他の番号で表される化合物も同様に表す。)と化合物(2)を溶媒中、塩基の存在下で処理し、10位水酸基を選択的にエーテル化することにより化合物(3)が得られる。
- 15

溶媒としては、反応に不活性なものが良く、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

塩基としてはノルマルブチルリチウムや水素化ナトリウム等が挙げられる。

- 20 次いで、化合物(3)に対し、化合物(4)、化合物(5)または化合物(6)を当該分野で知られている種々の方法で縮合させ、必要ならさらに変換反応を実施することにより化合物(7)を得ることができる。

- 化合物(4)または(5)を用いる縮合反応としては、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基触媒の存在下、ジ(2-ピリジル)カルボネートやジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボン酸の活性化剤を用いる方法がある。なお、化合物(4)を用いた場合は、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は水素原子と水酸基の組合せとなる。
- 25

化合物(6)を用いる縮合反応としては、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の塩基を用いる方法がある。

最後に、必要ならば一般的な有機化学的変換反応によって化合物(7)の R^{11} を変換し(化合物(3)を化合物(4)、化合物(5)または化合物(6)と縮合させる前に、化合物(3)の R^{11} を変換してもよい。)、各種保護基を脱離することにより、目的物を得ることができる。

- 5 R^3 が水素原子である目的化合物を得るには、例えば、 R^{31} が保護された水酸基である化合物(3)を得た後、保護基を除去し、 R^{31} を水酸基に変換し、水酸基を文献上知られている方法(例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 58, 5028 (1993))で除去して、 R^3 が水素原子である化合物(3)を得た後、上記と同様の方法で、化合物(4)、(5)または
- 10 (6)との縮合反応、必要なら10位部分の変換、さらに脱保護反応を実施すればよい。なお、初めに R^{31} が水素原子である化合物(1)を合成した後、化合物(3)に変換し、縮合反応、10位部分の変換を行い目的物を得る方法もある。

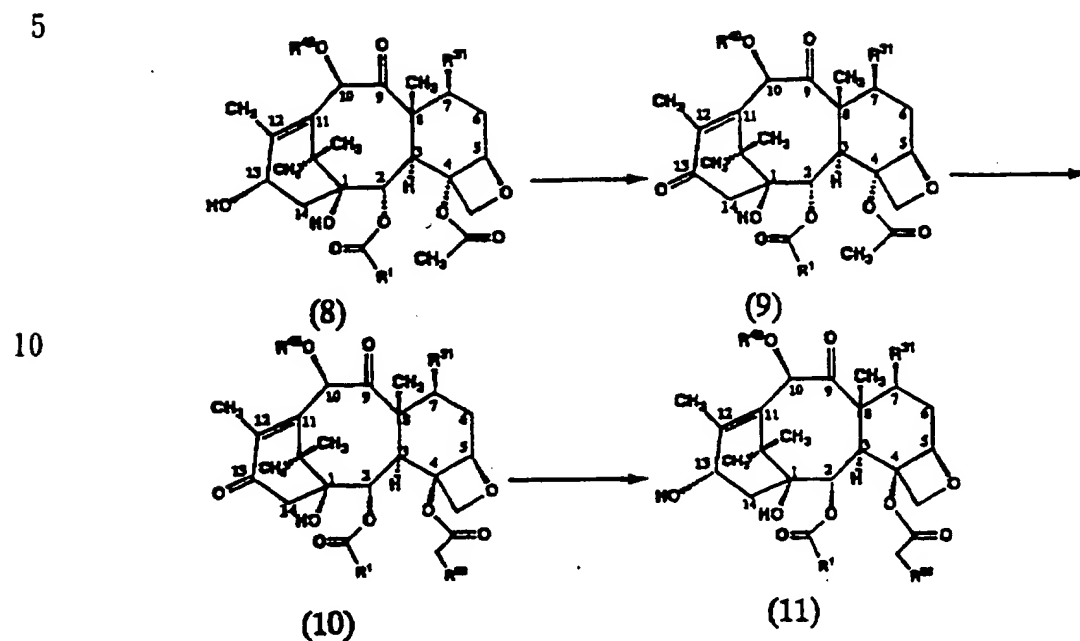
- R^3 がハロゲン原子である目的化合物、例えば、 R^3 がフッ素原子である化合物を得るには、 R^{31} が保護された水酸基である化合物(3)を得た後、保護基を
- 15 除去し、 R^{31} を水酸基に変換する。その後、テトラヒドロフラン、メチレンクロリド、エチルエーテル、トルエン、1,1-ジメトキシエタン等またはこれらの混合溶媒中でジエチルアミノスルファートリフルオライドで処理し、 R^3 がフッ素原子である化合物(3)を得、さらに上記と同様の方法で、化合物(4)、(5)または(6)との縮合反応、必要なら10位部分の変換、さらに脱保護反応
- 20 を実施すればよい。なお、初めに R^{31} がフッ素原子である化合物(1)を合成した後、化合物(3)に変換し、縮合反応、10位部分の変換を行い目的物を得る方法もある。

- また、 R^1 が置換基を有するフェニル基である化合物は、例えば、文献(テトラヘドロン レター, 35, 8931(1994))記載の方法に従って、得られた化合物(
- 25 7)の2位のエステルを選択的に加水分解した後、アシル化することにより得られる。

製造原料である化合物(1)は、10-O-デアセチルバッカチンIIIから合成でき、 R^1 がフェニル基、 R^{21} がメチル基である化合物が文献上知られている(例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (J. A

m. Chem. Soc.), 110, 5917 (1988))。

なお、 R^2 がメチル基以外のアルキル基である化合物 (1) は、次のようにして製造できる。



(式中、 R^{10} は水酸基の保護基を意味し、トリエチルシリル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジル基が好ましい。

R^1 および R^{31} は前記と同じ。)

20 まず、化合物 (8) を酸化 (不活性な溶媒中 (ジオキサン等) で、二酸化マンガと室温、あるいは加熱下で処理する等) し、化合物 (9) を得る。

次に、化合物 (9) を反応に不活性な溶媒 (テトラヒドロフラン等) 中、反応温度 -100°C から 0°C で塩基と反応させた後、 $R^{22}-Z$ (R^{22} は、アルキル基を意味し、 Z はヨウ素原子、臭素原子等のハロゲン原子、あるいはメタンスルホニル基やパラトルエンスルホニル基等の脱離基を意味する。) で表わされる化合物と -100°C から室温で反応させることにより、化合物 (10) が得られる。

使用する塩基としては、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、第三級ブトキシカリウム、水素化ナトリウム等が挙げられ、塩基の使用

量は、化合物（９）に対して１から１０当量用いればよい。

得られた化合物（１０）を還元（溶媒（メタノールやテトラヒドロフラン等）中で、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム等）で処理する等）し、化合物（１１）を得ることができる。

- 5 化合物（１１）の１０位の保護基をはずすことにより、 R^2 がメチル基以外のアルキル基である化合物（１）を得ることができる。

製造原料である、化合物（４）、化合物（５）および化合物（６）は、化合物（４）は、テトラヘドロン レター、33, 5185（1992）記載の方法に従って、化合物（５）は、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティ、110, 5917（1988）記載の方法に従って、化合物（６）は、テ
10 トラヘドロン レター、34, 4149（1993）記載の方法に従って、それぞれ合成できる。

本発明化合物は、例えば、肺癌、消化器癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、肝癌、頭頸癌、血液癌、腎癌、コウ丸腫瘍等の各種癌の治療に用いることができる。

- 15 本発明化合物は、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種注射剤として、あるいは経口投与、経皮投与等の種々の方法によって投与することができる。これらの投与法の中では水性製剤による静脈内投与、及び経口投与が好ましい。水性製剤は薬理学的に許容される酸と酸付加物を形成させるか、ナトリウム等のアルカリ金属塩とすることで調製できる。経口投与の場合では遊離体のままでも、
20 塩の型のいずれでも良い。

製剤の調製方法としては投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明の抗腫瘍剤の剤型のうち経口用製剤としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。注射剤の場合は製剤中に安
25 定剤、防腐剤、溶解補助剤等を使用することもできる。これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としても良い。

液状製剤としては、溶液、懸濁液、乳剤液等を挙げることができるが、これらの製剤を調製する際、添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を使用することもできる。

本発明化合物は、哺乳類、特にヒトの癌治療に用いることができ、ヒトに投与する場合、1日あたり1回投与し、適当な間隔で繰り返すのが好ましい。

投与量としては、体表面積 1 m^2 につき約0.5 mgから50 mg、好ましくは約1 mgから20 mgの範囲で投与するのが望ましい。

5 次に実施例で詳しく説明する。なお、実施例においては次の略号を用いる。

TES : トリエチルシリル基

Bz : ベンジル基

Boc : tert-ブトキシカルボニル基

Ph : フェニル基

10 Troc : 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基

TBS : tert-ブチルジメチルシリル基

Tf : トリフルオロメタンスルホニル基

TIPS : トリイソプロピルシリル基

MP : p-メトキシフェニル基

15 Ts : p-トルエンスルホニル基

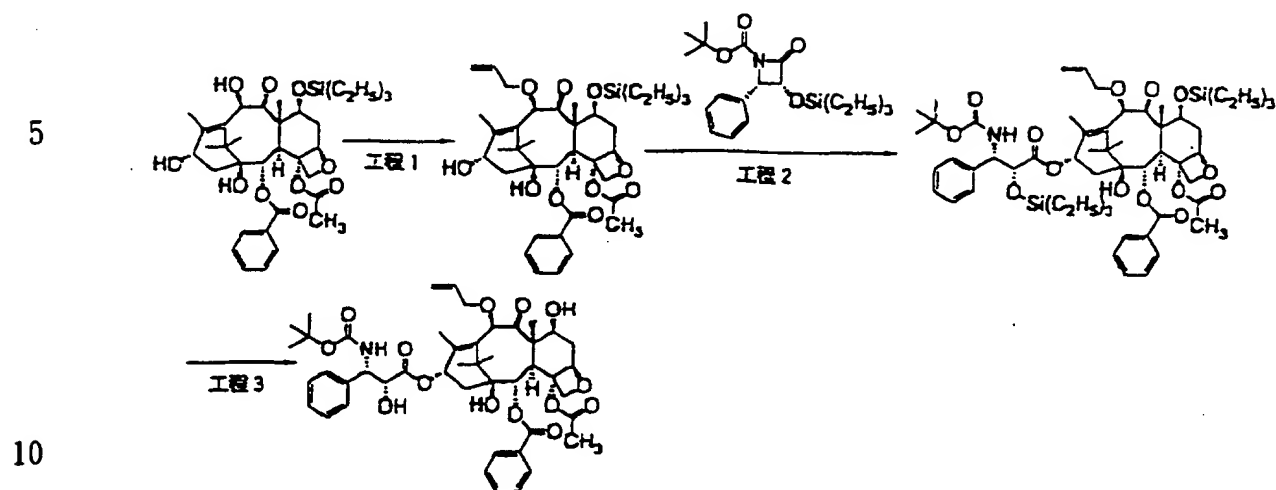
DMS : ジメチルシリル基

20

25

発明を実施するための最良の形態

実施例 1



15 工程 1 : 10- O -アリル-10-デアセチル-7- O -トリエチルシリルバックカチン III

200 mg の 10-デアセチル-7- O -トリエチルシリルバックカチン III を乾燥した
 テトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、 -78°C に冷却した。そこに、 n -ブチルリチ
 ウム (1.64 M n -ヘキサン溶液、0.277 ml) を滴下し、15 分間攪拌した後、ヨウ
 20 化アリル 0.041 ml をジメチルスルホキシド 0.5 ml に溶かした溶液を滴下し、
 0°C で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチル
 で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧
 留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロ
 25 ロホルム : メタノール = 40 : 1 (v/v)) にて精製し、標記化合物 156 mg を白色結晶
 として得た。

融点 : $205\text{--}209^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

0.50-0.64(m, 6H), 0.95(t, 9H, $J=7\text{Hz}$), 1.06(s, 3H), 1.20(s, 3H),
 1.67(s, 3H), 1.85-1.92(m, 1H), 2.08(s, 3H), 2.26-2.29(m, 2H),

2. 28(s, 3H), 2. 46-2. 53(m, 1H), 3. 88(d, 1H, J=7Hz), 4. 01-4. 10(m, 2H),
 4. 15(d, 1H, J=8Hz), 4. 30(d, 1H, J=8Hz), 4. 43(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
 4. 87-4. 90(m, 1H), 4. 96(d, 1H, J=8Hz), 5. 03(s, 1H), 5. 20(d, 1H, J=10Hz),
 5. 32(dd, 1H, J=1. 5Hz, 10Hz), 5. 61(d, 1H, J=7Hz), 5. 95-6. 04(m, 1H),
 5 7. 47(t, 2H, J=8Hz), 7. 60(t, 1H, J=8Hz), 8. 10(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3488, 3080, 2956, 2884, 2744, 1724, 1652, 1604, 1586 cm^{-1}

MS-FAB : 699(MH⁺)

- 工程 2 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニル-2-(
 トリエチルシリルオキシ) プロピオニル]-10-O-アリル-10-デアセチル-7-O-
 10 トリエチルシリルバッカチン III

- 上記工程 1 で得た化合物 100 mg および (3R, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル
 -4-フェニル-3-(トリエチルシリルオキシ) アゼチジン-2-オン 108mgを乾燥し
 たテトラヒドロフラン 2 ml に溶解し -40℃に冷却した。次いで、リチウム ピ
 ス (トリメチルシリル) アミド (1M テトラヒドロフラン溶液、0. 572 ml) を滴
 15 下し、 15 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出
 後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、
 得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル : ヘ
 キサン=1:4(v/v)) で精製し、標記化合物 126 mg を無色の非晶質固体として得
 た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0. 31-0. 52(m, 6H), 0. 54-0. 62(m, 6H), 0. 79(t, 9H, J=7Hz),
 0. 96(t, 9H, J=7Hz), 1. 24(s, 6H), 1. 32(s, 9H), 1. 69(s, 3H), 1. 90(s, 3H),
 2. 15-2. 22(m, 1H), 2. 34-2. 41(m, 1H), 2. 45-2. 54(m, 1H), 2. 53(s, 3H),
 3. 85(d, 1H, J=7Hz), 4. 00-4. 13(m, 2H), 4. 19(d, 1H, J=8Hz),
 25 4. 31(d, 1H, J=8Hz), 4. 41(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 56(s, 1H),
 4. 95(d, 1H, J=8Hz), 4. 98(s, 1H), 5. 20(d, 1H, J=12Hz), 5. 29(br, 1H),
 5. 32(dd, 1H, J=1. 5Hz, 12Hz), 5. 47(br, 1H), 5. 68(d, 1H, J=7Hz),
 5. 94-6. 02(m, 1H), 6. 31(t, 1H, J=8Hz), 7. 27-7. 31(m, 3H),
 7. 37(t, 2H, J=8Hz), 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 58(t, 1H, J=8Hz),

8. 12(d, 2H, J=8Hz)

工程 3 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-O-アリル-10-デアセチルバッカチン III

上記工程 2 で得られた化合物 45.5 mg をアセトニトリル 2 ml に溶解し -10℃ に冷却した。次いで、12規定塩酸水溶液 0.035 ml を滴下し 1時間攪拌した。飽和重曹水溶液を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール=20:1(v/v)）で精製し、標記化合物 23.5 mg を白色の固体として得た。

10 融点：156-160 °C

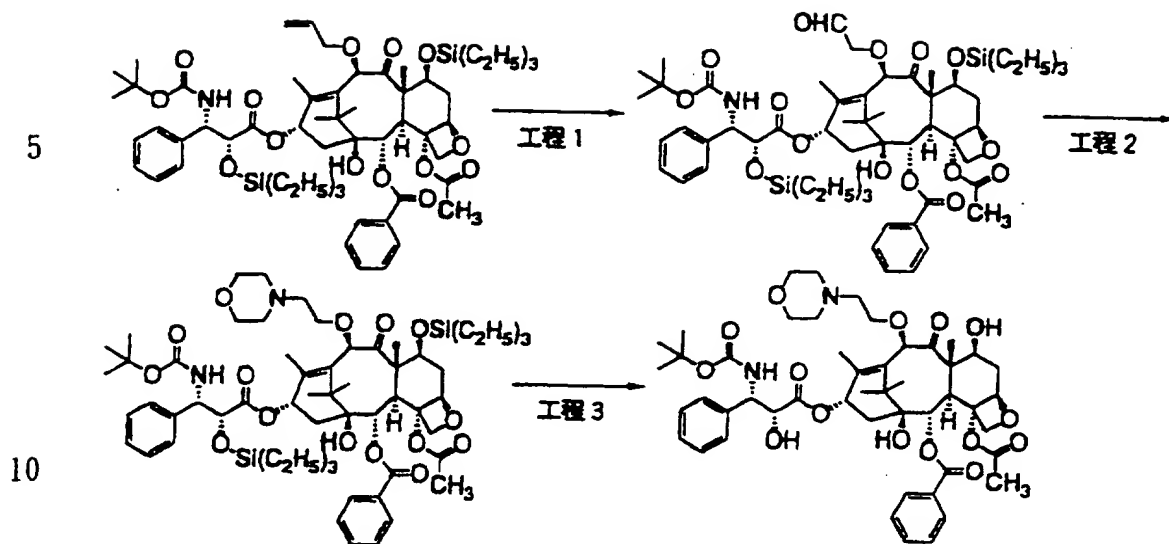
¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 22(s, 6H), 1. 35(s, 9H), 1. 69(s, 3H), 1. 80-1. 82(m, 1H), 1. 83(s, 3H),
2. 28(m, 2H), 2. 36(s, 3H), 2. 53-2. 61(m, 1H), 3. 39(br, 1H),
3. 86(d, 1H, J=7Hz), 4. 05(dd, 1H, J=6Hz, 13Hz), 4. 16-4. 20(m, 3H),
4. 30(d, 1H, J=8Hz), 4. 62(s, 1H), 4. 94(d, 1H, J=8Hz), 5. 04(s, 1H),
5. 22(dd, 1H, J=1. 5Hz, 10Hz), 5. 26(br, 1H), 5. 32(dd, 1H, J=1. 5Hz, 17. 5Hz),
5. 40(brd, 1H, J=10Hz), 5. 68(d, 1H, J=7Hz), 5. 89-5. 99(m, 1H),
6. 22(t, 1H, J=8Hz), 7. 30-7. 42(m, 5H), 7. 49(t, 2H, J=8Hz),
7. 61(t, 1H, J=8Hz), 8. 10(d, 2H, J=8Hz)

20 IR(KBr) : 3464, 3076, 2984, 2944, 2904, 1720, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 849(MH⁺)

実施例 2



15 工程 1 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニル-2-(トリエチルシリルオキシ) プロピオニル]-10-デアセチル-10-O-ホルミルメルメチル-7-O-トリエチルシリルバックカチン III

20 実施例 1 の工程 2 で得た化合物 126 mg および N-メチルモルホリン-N-オキサイド 41.0 mg をアセトン 10 ml と水 3 ml の混合溶媒に加え室温下、四酸化オスミウム 0.6 mg を加え 2 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウムを加え 15 分間攪拌し、さらに無水硫酸ナトリウムを加え 30 分攪拌した後、不溶物を濾去した。溶媒を減圧留去し得られた残分をメタノール 4 ml に溶解し氷冷下、メタ過よう素酸ナトリウム 50.0 mg を水 1 ml に溶かした溶液を滴下し 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール=40:1(v/v)）で精製し、標記化合物 98.5 mg を無色の非晶質固体として得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0.31-0.48(m, 6H), 0.54-0.61(m, 6H), 0.79(t, 9H, J=7Hz),
0.96(t, 9H, J=7Hz), 1.25(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.31(s, 9H), 1.70(s, 3H),
1.91(s, 3H), 2.15-2.22(m, 1H), 2.34-2.40(m, 1H), 2.45-2.53(m, 1H),

2. 53(s, 3H), 3. 48(s, 1H), 3. 81(d, 1H, J=7Hz), 4. 18(s, 1H),
 4. 19(d, 1H, J=8Hz), 4. 32(d, 1H, J=8Hz), 4. 44(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
 4. 56(s, 1H), 4. 95(d, 1H, J=8Hz), 5. 12(s, 1H), 5. 30(br, 1H), 5. 47(br, 1H),
 5. 68(d, 1H, J=7Hz), 6. 31(t, 1H, J=8Hz), 7. 29-7. 39(m, 3H),

5 7. 37(t, 2H, J=8Hz), 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 59(t, 1H, J=8Hz),

8. 12(d, 2H, J=8 Hz), 9. 85(s, 1H)

工程 2 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニル-2-(トリエチルシリルオキシ) プロピオニル]-10-デアセチル-10-O-(2-モルホリノエチル)-7-O-トリエチルシリルバッカチン III

10 上記工程 1 で得られた化合物 98.5 mg、モルホリン 0.080 ml および酢酸 0.052 ml をエタノール 8 ml に溶解し、水素化シアノホウ素ナトリウム 57.0 mg 加え室温で 1 時間攪拌した。クロロホルムで希釈し、飽和重曹水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール=40:1(v/v)）
 15) で精製し、標記化合物 91.6 mg を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0. 31-0. 49(m, 6H), 0. 52-0. 64(m, 6H), 0. 79(t, 9H, J=7Hz),

0. 95(t, 9H, J=7Hz), 1. 21(s, 3H), 1. 22(s, 3H), 1. 32(s, 9H), 1. 68(s, 3H),

1. 91(s, 3H), 1. 88-1. 94(m, 1H), 2. 15-2. 22(m, 1H), 2. 34-2. 40(m, 1H),

20 2. 44-2. 50(m, 1H), 2. 53(s, 3H), 2. 56-2. 59(m, 4H), 2. 68(t, 2H, J=6Hz),

3. 62(t, 2H, J=6Hz), 3. 73(t, 4H, J=5Hz), 3. 84(d, 1H, J=7Hz),

4. 18(d, 1H, J=8Hz), 4. 31(d, 1H, J=8Hz), 4. 41(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),

4. 56(s, 1H), 4. 94(s, 1H), 4. 95(d, 1H, J=8Hz), 5. 30(br, 1H), 5. 48(br, 1H),

5. 67(d, 1H, J=7Hz), 6. 30(t, 1H, J=8Hz), 7. 28-7. 32(m, 3H),

25 7. 37(t, 2H, J=8Hz), 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 58(t, 1H, J=8Hz),

8. 12(d, 2H, J=8Hz)

工程 3 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチル-10-O-(2-モルホリノエチル) バッカチン III

上記工程 2 で得られた化合物 91.6 mg をアセトニトリル 4 ml に溶解し、氷冷下、ピリジン 0.20 ml および 48 % フッ化水素水溶液 0.60 ml を加え、0 °C で 2 時間、室温で一晩反応させた。反応液を氷冷し、飽和重曹水溶液で弱アルカリ性にした。酢酸エチルで 3 回抽出し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール=10:1(v/v)）で精製し、標記化合物 52.1 mg を白色の固体として得た。

融点：143-147 °C

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 10 1.19(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.34(s, 9H), 1.67(s, 3H), 1.78-1.85(m, 1H),
1.88(s, 3H), 2.27(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.51-2.68(m, 7H),
3.63-3.80(m, 6H), 3.84(d, 1H, J=7Hz), 4.12(d, 1H, J=8Hz),
4.22(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.29(d, 1H, J=8Hz), 4.62(s, 1H),
4.94(d, 1H, J=8Hz), 5.09(s, 1H), 5.27(brd, 1H, J=10Hz), 5.44(br, 1H),
15 5.66(d, 1H, J=7Hz), 6.21(t, 1H, J=8Hz), 7.29-7.42(m, 5H),
7.49(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.09(d, 2H, J=8Hz)

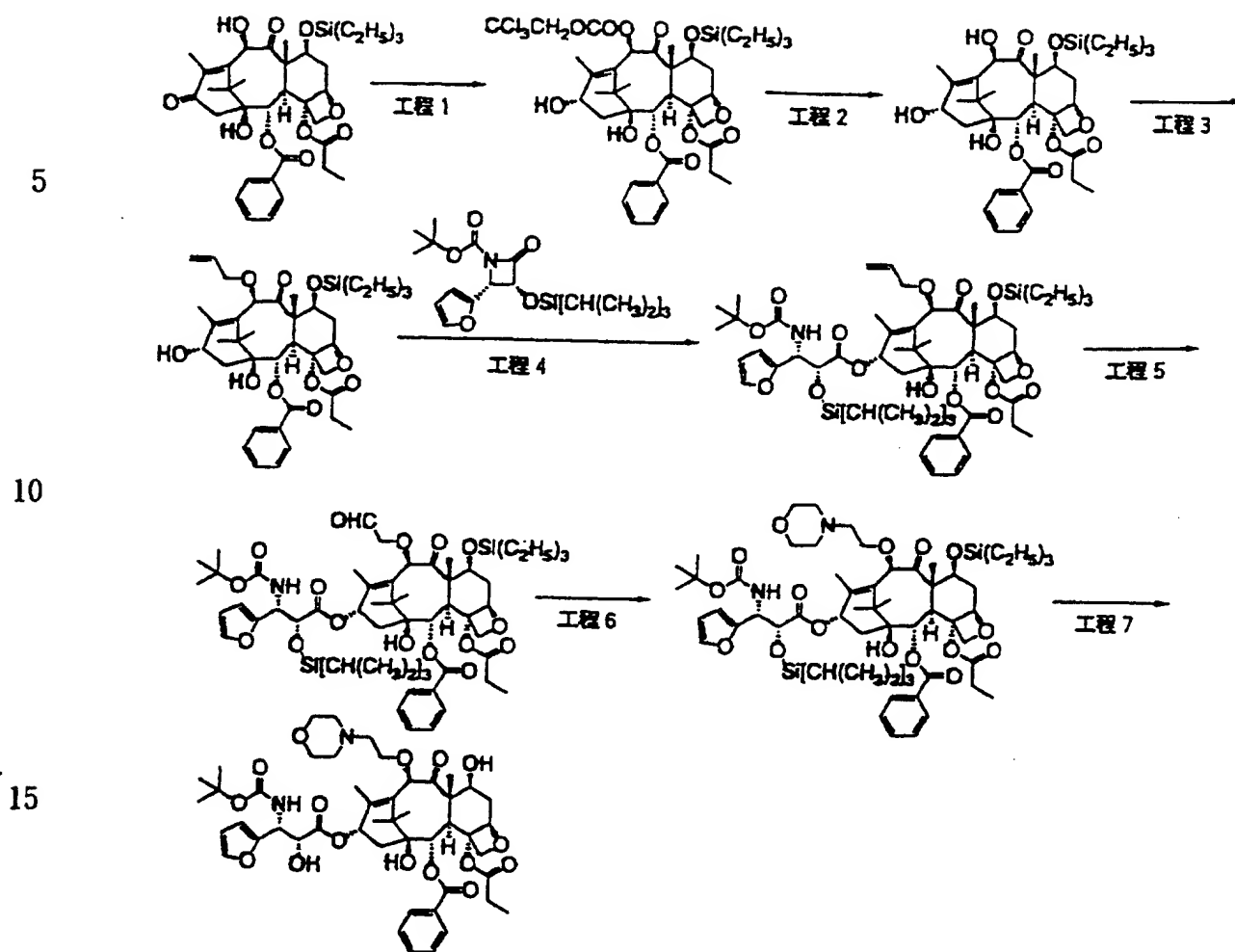
IR(KBr) : 3456, 3068, 2976, 2940, 1986, 1722, 1606, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 921(MH⁺)

20

25

実施例 3



工程 1 : 4, 10-ジデアセチル-4- O -プロピオニル-10- O -(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル-7- O -トリエチルシリルバッカチン III

2.00 g の 4, 10-ジデアセチル-4- O -プロピオニル-13-デオキシ-13-オキソ-7- O -トリエチルシリルバッカチン III をピリジン 40 ml に溶解し氷冷下、クロロギ酸 2, 2, 2-トリクロロエチル 1.03 ml をジクロロメタン 4 ml に溶かした溶液を滴下し 30 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。冷 0.5 規定塩酸水溶液、水、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し氷冷下、テトラヒドロホウ酸ナトリウム 282 mg を加え 5 分後、メタノール 3 ml を加え 2.5 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去

した後、残分をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル：n-ヘキサン=1:2(v/v)）にて精製し標記化合物 2.05 g を白色結晶として得た。

融点：227-228 °C

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 5 0.56-0.62(m, 6H), 0.93(t, 9H, J=8Hz), 1.07(s, 3H), 1.21(s, 3H),
 1.23(t, 3H, J=7Hz), 1.70(s, 3H), 1.85-1.92(m, 1H), 2.19(s, 3H),
 2.26-2.28(m, 2H), 2.51-2.67(m, 3H), 3.72(d, 1H, J=7Hz),
 4.16(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.50(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
 4.81(AB タイプ d, 2H, J=2Hz), 4.85(br, 1H), 4.91(d, 1H, J=8Hz),
 10 5.63(d, 1H, J=7Hz), 6.30(s, 1H), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz),
 8.12(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3560, 2960, 2888, 1764, 1728, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 849(MH⁺)

工程 2 : 4,10-ジデアセチル-4-オ-プロピオニル-7-オ-トリエチルシリルバ
 15 ッカチン III

- 上記工程 1 で得た化合物 500 mg をメタノール 16 ml および酢酸 4 ml の混合
 溶媒に溶かし活性亜鉛末 1 g を加え 50 °C で 15 分間攪拌した。放冷後、不溶物
 を濾去し溶媒を減圧留去した。残分に酢酸エチルおよび飽和重曹水溶液を加え有
 機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた油状物質をへ
 20 キサンより結晶化し標記化合物 370 mg を白色結晶として得た。

融点：202-204 °C

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 0.48-0.63(m, 6H), 0.94(t, 9H, J=8Hz), 1.07(s, 3H), 1.24(t, 3H, J=7Hz),
 1.26(s, 3H), 1.73(s, 3H), 1.86-1.93(m, 1H), 2.07(s, 3H),
 25 2.22-2.28(m, 2H), 2.45-2.51(m, 1H), 2.52-2.67(m, 2H), 3.94(d, 1H, J=7Hz),
 4.16(d, 1H, J=8Hz), 4.27(d, 1H, J=2Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz),
 4.42(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.84(t, 1H, J=8Hz), 4.91(d, 1H, J=8Hz),
 5.18(s, 3H), 5.59(d, 1H, J=7Hz), 7.46(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz),
 8.10-8.12(m, 2H)

IR(KBr) : 3476, 3072, 2960, 2888, 1986, 1728, 1712, 1604, 1586 cm^{-1}

MS-FAB : 673(MH^+)

工程 3 : 10- O -アリル-4,10-ジデアセチル-4- O -プロピオニル-7- O -トリ
エチルシリルバッカチン III

- 5 上記工程 2 で得た化合物を実施例 1 の工程 1 と同様に反応させ標記化合物を白色結晶として得た。

融点 : 204-207 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

- 0.50-0.65(m, 6H), 0.95(t, 9H, $J=7\text{Hz}$), 1.06(s, 3H), 1.20(s, 3H),
10 1.24(t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.68(s, 3H), 1.85-1.92(m, 1H), 2.07(s, 3H),
2.26(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 2.47-2.57(m, 1H), 2.58-2.67(m, 2H),
3.88(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.05-4.07(m, 2H), 4.15(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
4.29(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.44(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$), 4.88-4.92(m, 2H),
5.04(s, 1H), 5.20(dd, 1H, $J=1.5\text{Hz}, 10\text{Hz}$), 5.31(dd, 1H, $J=1.5\text{Hz}, 17\text{Hz}$),
15 5.60(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 5.95-6.04(m, 1H), 7.46(t, 2H, $J=8\text{Hz}$),
7.59(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.10-8.12(m, 2H)

IR(KBr) : 3496, 3080, 2956, 2884, 2744, 1724, 1650, 1604, 1586 cm^{-1}

MS-FAB : 713(MH^+)

- 工程 4 : 10- O -アリル-13- O -[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-
20 3-(2-フリル)-2-(トリイソプロピルシリルオキシ) プロピオニル]-4,10-ジデアセチル-4- O -プロピオニル-7- O -トリエチルシリルバッカチン III

- 上記工程 3 で得られた化合物 50 mg および (3R, 4S)-1-tert-ブトキシカルボ
ニル-4-(2-フリル)-3-(トリイソプロピルシリルオキシ) アゼチジン-2-オン 4
3 mgをテトラヒドロフラン 2 ml に溶解し -78°C に冷却した。次いで、ナトリウ
ムビス(トリメチルシリル) アミド (1Mテトラヒドロフラン溶液、0.280 ml) を
25 滴下し 15 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出
後、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得
られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル:n-ヘキ
サン=1:4(v/v)) で精製し、標記化合物 67.8 mg を無色の非晶質固体として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

- 0.52-0.62(m, 6H), 0.94-1.01(m, 30H), 1.21(s, 3H), 1.24(s, 3H),
 1.35(s, 9H), 1.37(t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.69(s, 3H), 1.92(s, 3H),
 5 1.87-1.94(m, 1H), 2.31-2.36(m, 2H), 2.46-2.56(m, 1H), 2.71-2.79(m, 2H),
 3.84(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.00-4.11(m, 2H), 4.19(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 4.31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.42(dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 10Hz), 4.89(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 4.99(s, 1H), 5.20(d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 5.24-5.34(m, 3H), 5.68(d, 1H, $J=7\text{Hz}$),
 5.95-6.02(m, 1H), 6.21(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6.27(d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$),
 10 6.37(dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 3.5Hz), 7.39(s, 1H), 7.46(t, 2H, $J=8\text{Hz}$),
 7.57(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.11(d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

工程 5 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-
 2-(トリイソプロピルシリルオキシ) プロピオニル]-4, 10-ジデアセチル-10-O
 -ホルミルメチル-4-O-プロピオニル-7-O-トリエチルシリルバッカチン

15 III

上記工程 4 で得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ標記化合物を無
 色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

- 0.53-0.63(m, 6H), 0.94-1.01(m, 30H), 1.22(s, 3H), 1.25(s, 3H),
 20 1.34(s, 9H), 1.36(t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.69(s, 3H), 1.92(s, 3H),
 2.32-2.36(m, 2H), 2.46-2.53(m, 1H), 2.69-2.78(m, 2H), 3.47(s, 1H),
 3.80(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.16(s, 1H), 4.18(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 4.43(dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 10Hz), 4.90(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.98(s, 1H), 5.13(s, 1H),
 5.24-5.30(m, 2H), 5.68(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.20(t, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 25 6.27(d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 6.37(dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 3.5Hz), 7.39(s, 1H),
 7.47(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.57(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.11(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 9.85(s, 1H)

工程 6 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-
 2-(トリイソプロピルシリルオキシ) プロピオニル]-4, 10-ジデアセチル-10-O
 -(2-モルホリノエチル)-4-O-プロピオニル-7-O-トリエチルシリルバッカチ

ン III

上記工程 5 で得た化合物を実施例 2 の工程 2 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

- 5 0.50-0.65(m, 6H), 0.93-1.01(m, 30H), 1.19(s, 3H), 1.21(s, 3H),
 1.35(s, 9H), 1.37(t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.67(s, 3H), 1.93(s, 3H),
 2.26-2.39(m, 2H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.57-2.60(m, 4H), 2.64-2.69(m, 2H),
 2.71-2.81(m, 2H), 3.62(t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 3.73(t, 4H, $J=5\text{Hz}$),
 3.83(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.18(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 10 4.41(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$), 4.89(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.95(s, 1H), 4.99(s, 1H),
 5.24-5.31(m, 2H), 5.67(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.20(t, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 6.27(d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 6.37(dd, 1H, $J=2\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$), 7.39(s, 1H),
 7.48(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.57(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.11(d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

工程 7 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-
 15 2-ヒドロキシプロピオニル]-4, 10-ジデアセチル-10-O-(2-モルホリノエチル)-
 4-O-プロピオニルバッカチン III

上記工程 6 で得た化合物 50.6 mg をピリジン 2 ml に溶解し氷冷下、フッ化水素ピリジン 0.40 ml を加え 0°C で 10 分間攪拌後、室温で一晩反応させた。反応液を氷冷し飽和重曹水溶液で弱アルカリ性にした。酢酸エチルで 3 回抽出し、無
 20 水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール=10:1(v/v)）で精製し、標記化合物 27.6 mg を白色固体として得た。

融点 : $139-142^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

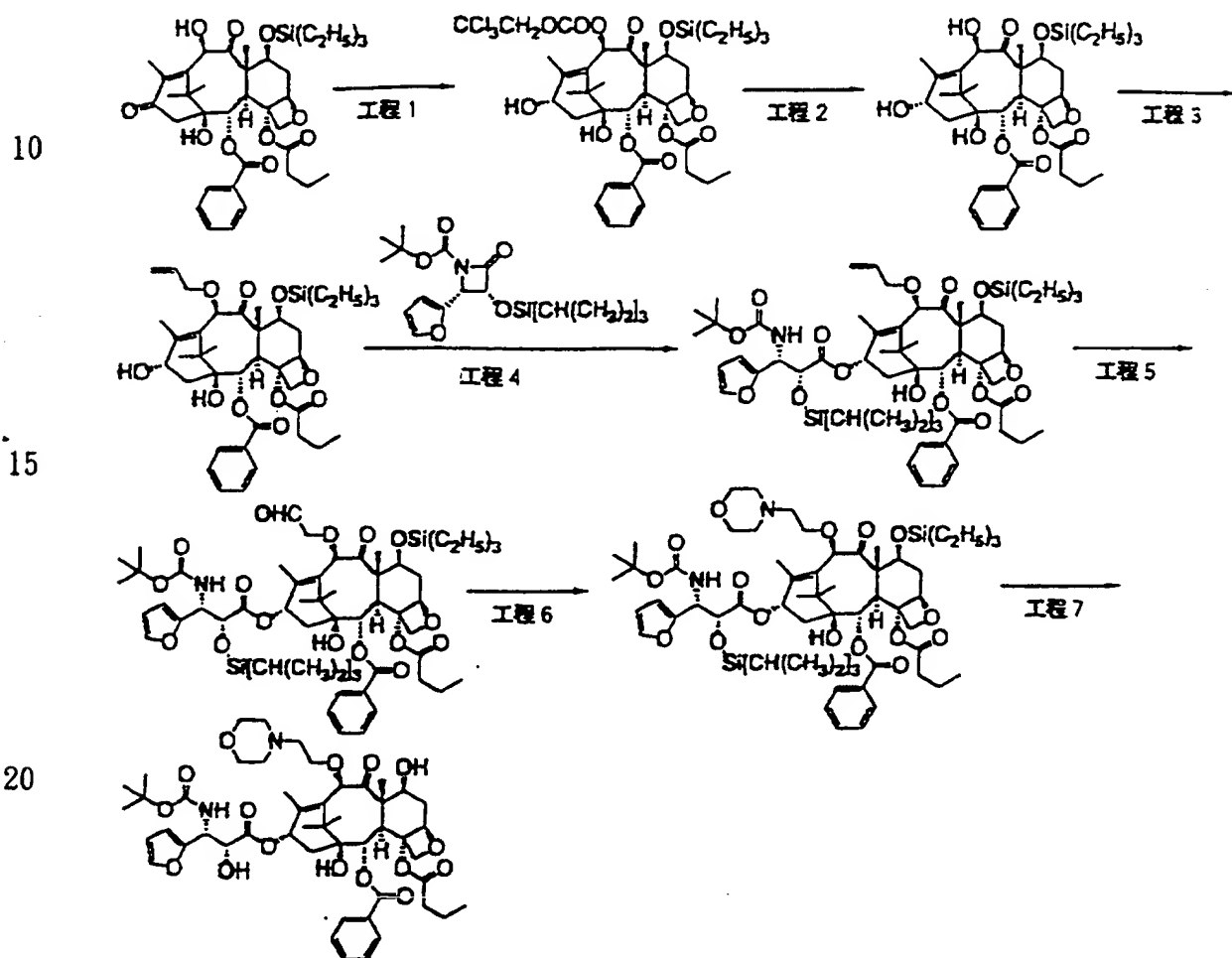
- 25 1.19(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.29(t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.34(s, 9H), 1.67(s, 3H),
 1.78-1.85(m, 1H), 1.93(s, 3H), 2.26-2.40(m, 2H), 2.52-2.73(m, 9H),
 3.64-3.80(m, 6H), 3.86(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.18(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 4.27(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$), 4.31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.70(s, 1H),
 4.91(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5.09(s, 1H), 5.23(d, 1H, $J=10\text{Hz}$),

5.31 (brd, 1H, J=10Hz), 5.68 (d, 1H, J=7Hz), 6.23 (t, 1H, J=8Hz),
6.34 (d, 1H, J=3.5Hz), 6.39 (dd, 1H, J=2Hz, 3.5Hz), 7.43 (s, 1H),
7.48 (t, 2H, J=8Hz), 7.60 (t, 1H, J=8Hz), 8.12 (d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3464, 2980, 2944, 2356, 1972, 1722, 1604, 1496 cm^{-1}

5 MS-FAB : 925(MH^+)

実施例 4



25 工程 1 : 4-O-ブタノイル-4,10-ジデアセチル-10-O-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-7-O-トリエチルシリルバッカチン III

4-O-ブタノイル-13-デオキシ-4,10-ジデアセチル-13-オキソ-7-O-トリエチルシリルバッカチン IIIを実施例 3 の工程 1 と同様に反応させ標記化合物を白色結晶として得た。

融点 : 227-228 °C

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0.52-0.62(m, 6H), 0.93(t, 9H, J=8Hz), 1.06(t, 3H, J=7Hz), 1.07(s, 3H),
1.21(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.78(q, 2H, J=7Hz), 1.85-1.92(m, 1H),
2.19(s, 3H), 2.28(d, 2H, J=8Hz), 2.56(t, 2H, J=7Hz), 2.51-2.59(m, 1H),
3.83(d, 1H, J=7Hz), 4.15(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz),
4.49(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.81(AB タイプ d, 2H, J=2Hz), 4.85(br, 1H),
4.92(d, 1H, J=8Hz), 5.63(d, 1H, J=7Hz), 6.30(s, 1H), 7.47(t, 2H, J=8Hz),
7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.11(m, 2H)

10 IR(KBr) : 3560, 2960, 2888, 1764, 1728, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 849(MH⁺)

工程 2 : 4-オクタノイル-4,10-ジデアセチル-7-オートリエチルシリルバッカ
チン III

15 上記工程 1 で得た化合物を実施例 3 の工程 2 と同様に反応させ標記化合物を白
色結晶として得た。

融点 : 160-163 °C

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0.48-0.63(m, 6H), 0.94(t, 9H, J=8Hz), 1.05(t, 3H, J=3Hz), 1.08(s, 6H),
1.74(s, 3H), 1.76-1.78(m, 2H), 1.80-1.92(m, 1H), 2.07(s, 3H),
2.25(d, 2H, J=8Hz), 2.45-2.53(m, 1H), 2.56(t, 2H, J=7Hz),
3.94(d, 1H, J=7Hz), 4.17(d, 1H, J=8Hz), 4.25(d, 1H, J=2Hz),
4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.42(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.86(br, 1H),
4.91(d, 1H, J=8Hz), 5.17(s, 3H), 5.59(d, 1H, J=7Hz), 7.47(t, 2H, J=8Hz),
7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.11-8.14(m, 2H)

25 IR(KBr) : 3484, 3076, 2968, 2888, 2744, 1714, 1606, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 687(MH⁺)

工程 3 : 10-オ-アシル-4-オクタノイル-4,10-ジデアセチル-7-オートリエ
チルシリルバッカチン III

上記工程 2 で得た化合物を実施例 1 の工程 1 と同様に反応させ標記化合物を白

色結晶として得た。

融点 : 200-204 °C

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 0.50-0.65(m, 6H), 0.96(t, 9H, J=7Hz), 1.05(t, 3H, J=7Hz), 1.06(s, 3H),
 5 1.20(s, 3H), 1.67(s, 3H), 1.78(q, 2H, J=7Hz), 1.82-1.91(m, 1H),
 2.06(s, 3H), 2.26(d, 2H, J=8Hz), 2.47-2.57(m, 1H), 2.55(t, 2H, J=7Hz),
 3.88(d, 1H, J=7Hz), 4.01-4.13(m, 2H), 4.15(d, 1H, J=8Hz),
 4.29(d, 1H, J=8Hz), 4.43(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.87-4.92(m, 2H),
 5.03(s, 1H), 5.19(dd, 1H, J=1.5Hz, 10Hz), 5.31(dd, 1H, J=1.5Hz, 17Hz),
 10 5.60(d, 1H, J=7Hz), 5.95-6.04(m, 1H), 7.46(t, 2H, J=8Hz),
 7.59(t, 1H, J=8Hz), 8.10-8.12(m, 2H)

IR(KBr) : 3504, 3076, 2964, 2884, 2744, 1718, 1650, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 727(MH⁺)

- 工程 4 : 10-*O*-アリル-13-*O*-[(2*R*, 3*S*)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-
 15 3-(2-フリル)-2-(トリイソプロピルシリルオキシ) プロピオニル]-4-*O*-ブタ
 ノイル-4, 10-ジデアセチル-7-*O*-トリエチルシリルバッカチン III

上記工程 3 で得た化合物を実施例 3 の工程 4 と同様に反応させ標記化合物を無
 色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 20 0.52-0.63(m, 6H), 0.94-1.01(m, 30H), 1.05(t, 3H, J=7Hz), 1.20(s, 3H),
 1.24(s, 3H), 1.35(s, 9H), 1.69(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.83-1.95(m, 1H),
 2.25-2.36(m, 2H), 2.46-2.56(m, 1H), 2.58-2.63(m, 2H), 2.76-2.80(m, 1H),
 3.85(d, 1H, J=7Hz), 3.99-4.11(m, 2H), 4.18(d, 1H, J=8Hz),
 4.29(d, 1H, J=8Hz), 4.41(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.89(d, 1H, J=8Hz),
 25 5.00(s, 1H), 5.18-5.34(m, 4H), 5.67(d, 1H, J=7Hz), 5.94-6.02(m, 1H),
 6.20(t, 1H, J=8Hz), 6.27(d, 1H, J=3.5Hz), 6.37(dd, 1H, J=2Hz, 3.5Hz),
 7.37(s, 1H), 7.46(t, 2H, J=8Hz), 7.57(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8Hz)

工程 5 : 13-*O*-[(2*R*, 3*S*)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-
 2-(トリイソプロピルシリルオキシ) プロピオニル]-4-*O*-ブタノイル-4, 10-ジ

デアセチル-10- O -ホルミルメチル-7- O -トリエチルシリルバッカチン III

上記工程 4 で得られた化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

- 5 0.53-0.65(m, 6H), 0.94-1.01(m, 30H), 1.05(t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.22(s, 3H),
1.25(s, 3H), 1.34(s, 9H), 1.69(s, 3H), 1.83-1.94(m, 3H), 1.92(s, 3H),
2.27-2.39(m, 2H), 2.48-2.53(m, 1H), 2.54-2.63(m, 1H), 2.74-2.81(m, 1H),
3.47(s, 1H), 3.81(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.16(s, 1H), 4.18(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
4.30(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.44(dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 10Hz), 4.89(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
10 4.99(s, 1H), 5.14(s, 1H), 5.25(d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 5.31(d, 1H, $J=10\text{Hz}$),
5.67(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.19(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6.27(d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$),
6.36(dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 3.5Hz), 7.37(s, 1H), 7.47(t, 2H, $J=8\text{Hz}$),
7.58(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.11(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 9.85(s, 1H)

工程 6 : 13- O -[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-
15 2-(トリイソプロピルシリルオキシ) プロピオニル]-4- O -ブタノイル-4, 10-ジ
デアセチル-10- O -(2-モルホリノエチル)-7- O -トリエチルシリルバッカチン I
II

上記工程 5 で得た化合物を実施例 2 の工程 2 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

- 0.50-0.64(m, 6H), 0.94-1.03(m, 30H), 1.05(t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.19(s, 3H),
1.21(s, 3H), 1.35(s, 9H), 1.67(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.83-1.93(m, 3H),
2.25-2.39(m, 2H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.57-2.81(m, 8H), 3.62(t, 2H, $J=6\text{Hz}$),
3.73(t, 4H, $J=5\text{Hz}$), 3.84(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.18(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
25 4.30(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.41(dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 10Hz), 4.89(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
4.96(s, 1H), 5.00(s, 1H), 5.24(d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 5.32(d, 1H, $J=10\text{Hz}$),
5.66(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.18(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6.27(d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$),
6.36(dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 3.5Hz), 7.37(s, 1H), 7.46(t, 2H, $J=8\text{Hz}$),
7.57(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.11(d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

工程 7 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-2-ヒドロキシプロピオニル]-4-O-ブタノイル-4, 10-ジデアセチル-10-O-(2-モルホリノエチル)-バッカチン III

上記工程 6 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を白色の固体として得た。

融点 : 135-137 °C

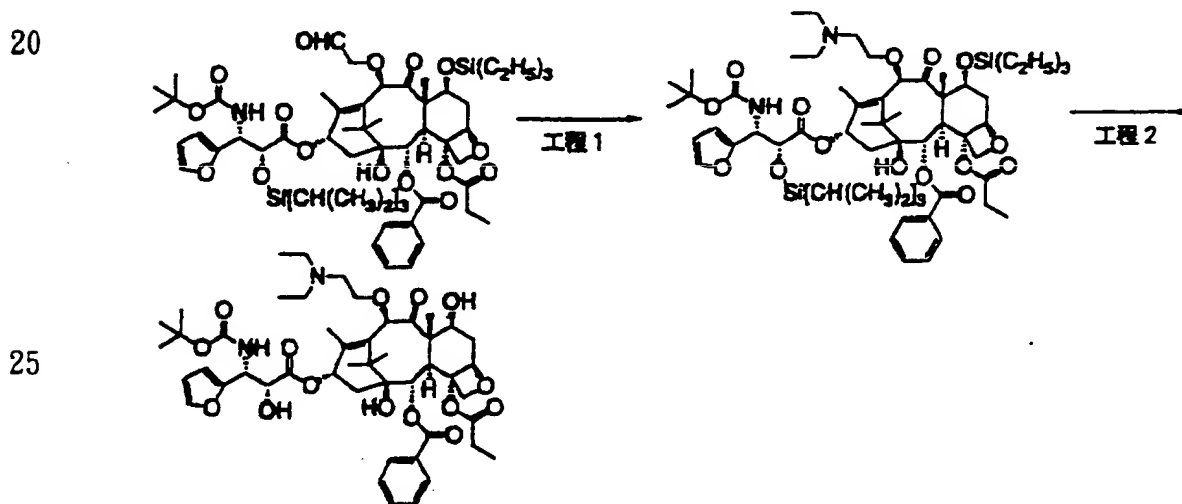
¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0.99(t, 3H, J=7Hz), 1.19(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.35(s, 9H), 1.68(s, 3H),
1.78-1.84(m, 3H), 1.93(s, 3H), 2.30-2.38(m, 2H), 2.53-2.68(m, 9H),
3.65-3.78(m, 6H), 3.88(d, 1H, J=7Hz), 4.18(d, 1H, J=8Hz),
4.26(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz), 4.70(s, 1H),
4.90(d, 1H, J=8Hz), 5.10(s, 1H), 5.22(d, 1H, J=10Hz),
5.31(brd, 1H, J=10Hz), 5.67(d, 1H, J=7Hz), 6.20(t, 1H, J=8Hz),
6.35(d, 1H, J=3.5Hz), 6.38(dd, 1H, J=2Hz, 3.5Hz), 7.42(s, 1H),
7.49(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3456, 2972, 2944, 1720, 1604, 1498 cm⁻¹

MS-FAB : 939(MH⁺)

実施例 5



工程 1 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-

2-(トリイソプロピルシリルオキシ)プロピオニル]-4,10-ジデアセチル-10-O-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル]-4-O-プロピオニル-7-O-トリエチルシリルバッカチン III

実施例3の工程5で得た化合物 46.0 mg、ジエチルアミン 0.042 ml および酢酸 0.024 ml をエタノール 4 ml に溶解し水素化シアノホウ素ナトリウム 26.0 mgを加え室温で一晩攪拌した。クロロホルムで希釈し飽和重曹水溶液で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール=20:1(v/v)）で精製し、標記化合物 26.0 mgを無色の非晶質固体として得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0.50-0.65(m, 6H), 0.94-1.01(m, 30H), 1.18-1.23(m, 6H), 1.34(s, 9H),
1.36(t, 3H, J=7Hz), 1.68(s, 3H), 1.87-1.92(m, 1H), 1.93(s, 3H),
2.26-2.39(m, 2H), 2.46-2.55(m, 1H), 2.71-2.81(m, 2H), 2.91(br, 4H),
3.02(br, 2H), 3.60-3.73(m, 2H), 3.81(d, 1H, J=7Hz), 4.18(d, 1H, J=8Hz),
15 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.44(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.89(d, 1H, J=8Hz),
4.95(s, 1H), 4.98(s, 1H), 5.24-5.30(m, 2H), 5.67(d, 1H, J=7Hz),
6.20(t, 1H, J=8Hz), 6.27(d, 1H, J=3.5Hz), 6.37(dd, 1H, J=2Hz, 3.5Hz),
7.39(s, 1H), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.57(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8Hz)

工程2 : 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-
20 2-ヒドロキシプロピオニル]-4,10-ジデアセチル-10-O-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル]-4-O-プロピオニルバッカチン III

上記工程1で得た化合物を実施例3の工程7と同様に反応させ標記化合物を白色固体として得た。

融点 : 128-132 °C

25 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

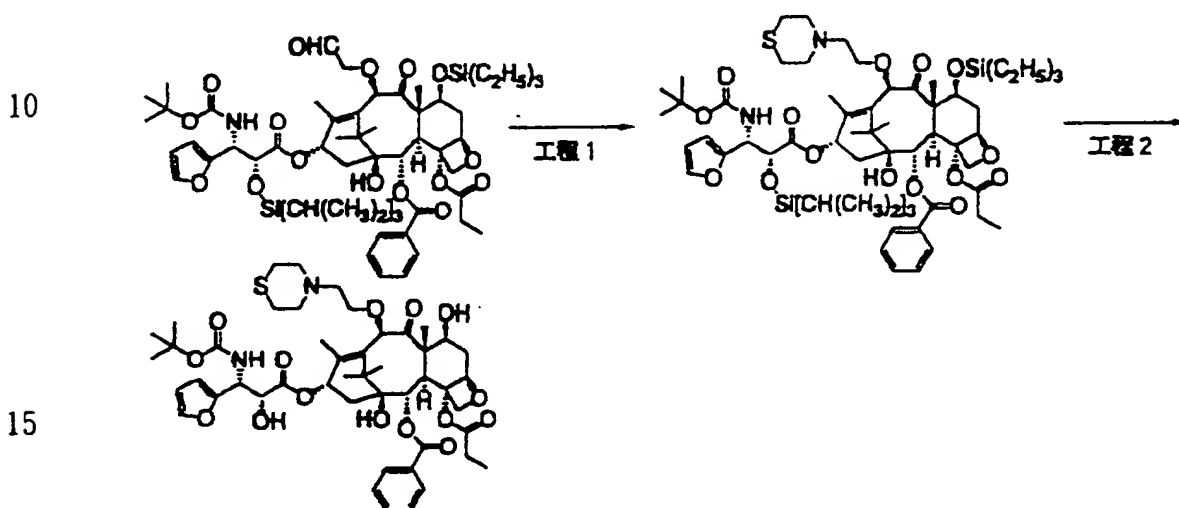
1.10(t, 6H, J=7Hz), 1.20(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.29(t, 3H, J=7Hz),
1.34(s, 9H), 1.68(s, 3H), 1.82-1.90(m, 1H), 1.94(s, 3H),
2.28-2.36(m, 2H), 2.51-2.60(m, 1H), 2.70-2.80(m, 6H),
2.84-2.90(m, 2H), 3.70-3.73(m, 1H), 3.85-3.89(m, 2H), 4.17(d, 1H, J=8Hz),

4.30-4.33(m, 2H), 4.71(s, 1H), 4.91(d, 1H, J=8Hz), 5.19(s, 1H),
 5.23(d, 1H, J=10Hz), 5.31(brd, 1H, J=10Hz), 5.68(d, 1H, J=7Hz),
 6.22(t, 1H, J=8Hz), 6.35(d, 1H, J=3.5Hz), 6.39(dd, 1H, J=2Hz, 3.5Hz),
 7.43(s, 1H), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz), 8.13(d, 2H, J=8Hz)

5 IR(KBr) : 3456, 2980, 1720, 1496 cm^{-1}

MS-FAB : 911(MH⁺)

実施例 6



工程 1 : 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-
 2-(トリイソプロピルシリルオキシ)プロピオニル]-4,10-ジデアセチル-4-O-
 20 -プロピオニル-10-O-(2-チオモルホリノエチル)-7-O-トリエチルシリルバツ
 カチン III

実施例 3 の工程 5 で得た化合物 50.5 mg、チオモルホリン 0.045 ml および酢
 酸 0.026 ml をエタノール 4 ml に溶解し、水素化シアノホウ素ナトリウム 28.
 0 mgを加え室温で 30 分間攪拌した。クロロホルムで希釈し飽和重曹水溶液で洗
 25 淨し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残分を
 シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=40:
 1(v/v)) で精製し、標記化合物 43.5 mgを無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0.50-0.65(m, 6H), 0.94-1.01(m, 30H), 1.19(s, 3H), 1.20(s, 3H),

1. 35(s, 9H), 1. 37(t, 3H, J=7Hz), 1. 67(s, 3H), 1. 93(s, 3H),
 2. 31-2. 39(m, 2H), 2. 45-2. 53(m, 1H), 2. 67-2. 81(m, 9H), 2. 84-2. 86(m, 4H),
 3. 59(t, 2H, J=6Hz), 3. 82(d, 1H, J=7Hz), 4. 18(d, 1H, J=8Hz),
 4. 31(d, 1H, J=8Hz), 4. 42(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 89(d, 1H, J=8Hz),
 5 4. 94(s, 1H), 4. 99(s, 1H), 5. 24-5. 31(m, 2H), 5. 67(d, 1H, J=7Hz),
 6. 20(t, 1H, J=8Hz), 6. 27(d, 1H, J=3. 5Hz), 6. 37(dd, 1H, J=2Hz, 3. 5Hz),
 7. 39(s, 1H), 7. 46(t, 2H, J=8Hz), 7. 57(t, 1H, J=8Hz), 8. 11(d, 2H, J=8Hz)

工程 2 : 13- $\text{O}-[(2R, 3S)-3-(\text{tert-ブトキシカルボニルアミノ})-3-(2\text{-フリル})-$
 2- $\text{ハイドロキシプロピオニル}]$ -4, 10-ジデアセチル-4- O - プロピオニル -10- O
 10 -(2-チオモルホリノエチル) バッカチン III

上記工程 1 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を白色固体として得た。

融点 : 145-148 °C

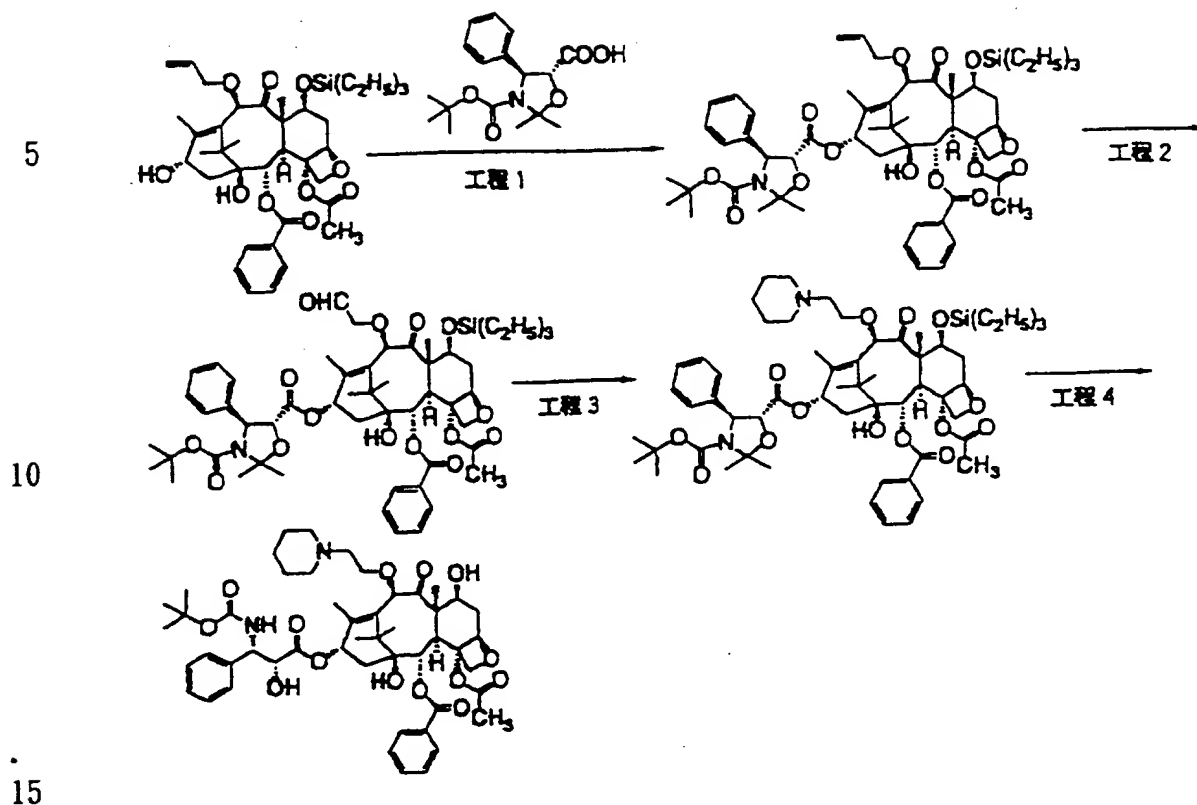
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

- 15 1. 19(s, 3H), 1. 21(s, 3H), 1. 29(t, 3H, J=7Hz), 1. 34(s, 9H), 1. 67(s, 3H),
 1. 78-1. 85(m, 1H), 1. 92(s, 3H), 2. 25-2. 40(m, 2H), 2. 53-2. 61(m, 1H),
 2. 66-2. 72(m, 8H), 2. 78-2. 90(m, 4H), 3. 61-3. 67(m, 1H), 3. 72-3. 78(m, 1H),
 3. 86(d, 1H, J=7Hz), 4. 17(d, 1H, J=8Hz), 4. 27(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
 4. 31(d, 1H, J=8Hz), 4. 71(s, 1H), 4. 81(d, 1H, J=8Hz), 5. 05(s, 1H),
 20 5. 22(d, 1H, J=10Hz), 5. 31(br, 1H, J=10Hz), 5. 68 (d, 1H, J=7Hz),
 6. 23(t, 1H, J=8Hz), 6. 34(d, 1H, J=3. 5Hz), 6. 39(dd, 1H, J=2Hz, 3. 5Hz),
 7. 43(s, 1H), 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 60(t, 1H, J=8Hz), 8. 12(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3456, 2980, 2944, 2824, 1722, 1602, 1586, 1496 cm^{-1}

MS-FAB : 941(MH^+)

実施例 7



工程 1 : 10-O-アリル-13-O-[(2R, 3S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3-N, O-イソプロピリデン-3-フェニルイソセリニル]-10-デアセチル-7-O-トリエチルシリルバッカチン III

20 実施例 1 の工程 1 で得た化合物 150 mg および (2R, 3S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3-N, O-イソプロピリデン-3-フェニルイソセリン 207 mg をトルエン 4 ml に溶解し 0℃に冷却した。次いで、ジシクロヘキシルカルボジイミド 146 mg を加え 15 分間攪拌した後、4-ジメチルアミノピリジン 26 mgを加え 80℃で 15 分間攪拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈し 1 規定塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：アセトン=50:1(v/v)）で精製し、標記化合物 215 mg を無色の非晶質固体として得た。

25

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 0.50-0.62(m, 6H), 0.94(t, 9H, J=7Hz), 1.10(br-s, 9H), 1.22(s, 6H),
 1.65(s, 3H), 1.78(s, 6H), 1.82(s, 3H), 1.93(s, 3H), 2.13-2.17(m, 2H),
 2.41-2.48(m, 1H), 3.76(d, 1H, J=7Hz), 3.98-4.15(m, 2H),
 4.09(d, 1H, J=8Hz), 4.23(d, 1H, J=8Hz), 4.36(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
 5 4.47(d, 1H, J=7Hz), 4.86(d, 1H, J=8Hz), 4.97(s, 1H), 5.10(br, 1H),
 5.20(d, 1H, J=11Hz), 5.29(dd, 1H, J=1.5Hz, 11Hz), 5.62(d, 1H, J=7Hz),
 5.92-6.02(m, 1H), 6.30(t, 1H, J=8Hz), 7.33-7.39(m, 5H),
 7.50(t, 2H, J=8Hz), 7.61-7.65(m, 1H), 8.03-8.05(m, 2H)

10 工程 2 : 13-O-[(2R, 3S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3-N, O-イソプロ
 ピリデン-3-フェニルイソセリニル]-10-デアセチル-10-O-ホルミルメチル
 -7-O-トリエチルシリルバッカチン III

上記工程 1 で得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ標記化合物を無
 色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 15 0.51-0.59(m, 6H), 0.95(t, 9H, J=7Hz), 1.11(br-s, 9H), 1.23(s, 6H),
 1.65(s, 3H), 1.77(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.84(s, 3H), 1.94(s, 3H),
 2.14-2.17(m, 2H), 2.43-2.51(m, 1H), 3.73(d, 1H, J=7Hz),
 4.10(d, 1H, J=8Hz), 4.17(d, 2H, J=2.5Hz), 4.24(d, 1H, J=8Hz),
 4.40(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.46(d, 1H, J=7Hz), 4.86(d, 1H, J=8Hz),
 20 5.05-5.13(m, 1H), 5.11(s, 1H), 5.62(d, 1H, J=7Hz), 6.28(t, 1H, J=8Hz),
 7.34-7.40(m, 5H), 7.49(t, 2H, J=8Hz), 7.62(t, 1H, J=8Hz),
 8.03(d, 2H, J=8Hz), 9.83(s, 1H)

25 工程 3 : 13-O-[(2R, 3S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3-N, O-イソプロ
 ピリデン-3-フェニルイソセリニル]-10-デアセチル-10-O-(2-ピペリジノエ
 チル)-7-O-トリエチルシリルバッカチン III

上記工程 2 で得た化合物 52.4 mg、ピペリジン 0.051 ml および酢酸 0.030 ml
 をエタノール 4 ml に溶解し、水素化シアノホウ素ナトリウム 33.0 mgを加え
 室温で 1時間攪拌した。クロロホルムで希釈し飽和重曹水溶液で洗浄し無水硫酸
 マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残分をシリカゲル薄

層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール=10:1(v/v)）で精製し、標記化合物 46.3 mgを無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 0.50-0.60(m, 6H), 0.94(t, 9H, J=7Hz), 1.10(br-s, 9H), 1.19(s, 3H),
 5 1.21(s, 3H), 1.47(br, 2H), 1.64(s, 3H), 1.76-1.89(m, 4H), 1.78(s, 3H),
 1.80(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.95(s, 3H), 2.13-2.15(m, 2H),
 2.40-2.48(m, 1H), 2.58(br, 4H), 2.73(t, 2H, J=6Hz), 3.63(t, 2H, J=6Hz),
 3.76(d, 1H, J=7Hz), 4.09(d, 1H, J=8Hz), 4.23(d, 1H, J=8Hz),
 4.37(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.46(d, 1H, J=7Hz), 4.86(d, 1H, J=8Hz),
 10 4.94(s, 1H), 5.05(br, 1H), 5.61(d, 1H, J=7Hz), 6.28(t, 1H, J=8Hz),
 7.34-7.38(m, 5H), 7.49(t, 2H, J=8Hz), 7.63(t, 1H, J=8Hz), 8.03(d, 2H, J=8Hz)

工程 4 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチル-10-O-(2-ピペリジノエチル) バッカチン III

- 15 上記工程 3 で得た化合物 46.3 mgをギ酸 4 ml に溶解し室温で 80 分間反応させた。反応液を濃縮、残分をクロロホルムで希釈し飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残分をテトラヒドロフラン 4 ml に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル 0.040 ml を加え室温で 3 時間反応させた。濃縮後、得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール：水=8:3:1(v/v)、下層）で精製し、標記化合物 13.6 mg白色固体として得た。
- 20

融点：134-140 °C

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

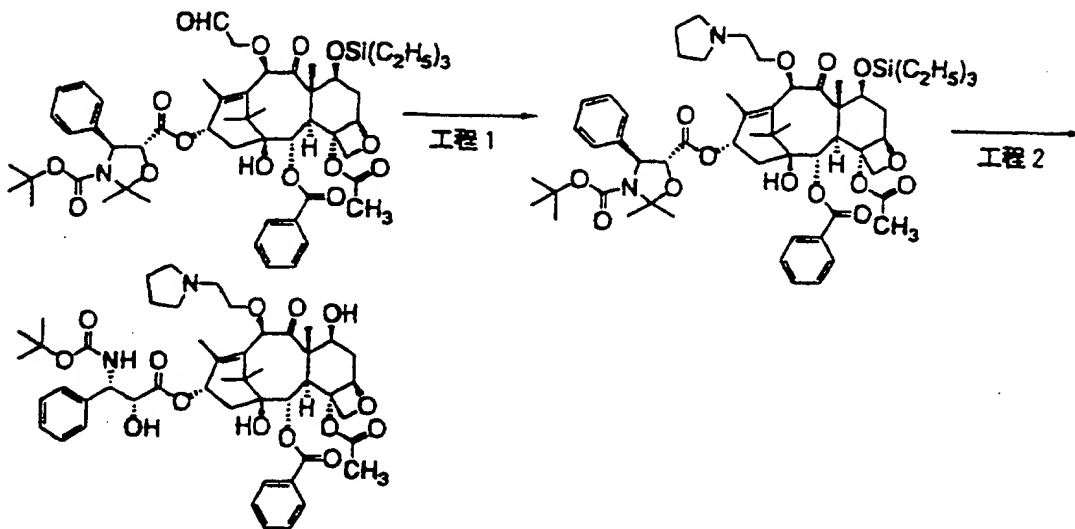
- 1.19(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.34(s, 9H), 1.46(br, 2H), 1.67(s, 3H),
 25 1.85-1.89(m, 1H), 1.90(s, 3H), 2.23-2.28(m, 2H), 2.36(s, 3H),
 2.45-2.73(m, 7H), 3.74-3.84(m, 3H), 4.17(d, 1H, J=8Hz),
 4.25(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.29(d, 1H, J=8Hz), 4.62(s, 1H),
 4.94(d, 1H, J=8Hz), 5.20(s, 1H), 5.25(br, 1H), 5.45(br, 1H),
 5.66 (d, 1H, J=7Hz), 6.21(t, 1H, J=8Hz), 7.31-7.39(m, 5H),

7.49(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3440, 2940, 1722, 1604, 1496 cm^{-1}

MS-FAB : 920(MH^+)

実施例 8



工程 1 : 13-O-[(2R, 3S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3-N, O-イソプロピリデン-3-フェニルイソセリニル]-10-デアセチル-10-O-[2-(N-ピロリジノ)エチル]-7-O-トリエチルシリルバッカチン III

実施例 7 の工程 2 で得た化合物 54.4 mg、ピロリジン 0.045 ml および酢酸 0.031 ml をエタノール 4 ml に溶解し、水素化シアノホウ素ナトリウム 34.0 mg を加え室温で 1 時間攪拌した。クロロホルムで希釈し飽和重曹水溶液で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール=10:1(v/v)) で精製し、標記化合物 34.6 mg を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

0.48-0.63(m, 6H), 0.94(t, 9H, J=7Hz), 1.12(br-s, 9H), 1.20(s, 3H),
1.21(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.77(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.85(s, 3H),
1.95(s, 3H), 2.13-2.15(m, 2H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.75(br, 4H),
2.90(t, 2H, J=6Hz), 3.67(t, 2H, J=6Hz), 3.76(d, 1H, J=7Hz),

4.09(d, 1H, J=8Hz), 4.23(d, 1H, J=8Hz), 4.38(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
 4.46(d, 1H, J=7Hz), 4.86(d, 1H, J=8Hz), 4.96(s, 1H), 5.08(br, 1H),
 5.61(d, 1H, J=7Hz), 6.28(t, 1H, J=8Hz), 7.34-7.38(m, 5H),
 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.62(t, 1H, J=8Hz), 8.03(d, 2H, J=8Hz)

- 5 工程2 : 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ
 -3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチル-10-O-[2-(N-ピロリジノ)エチ
 ル] バッカチン III

上記工程1で得た化合物を実施例7の工程4と同様に反応させ標記化合物を白
 色固体として得た。

- 10 融点 : 136-142 °C

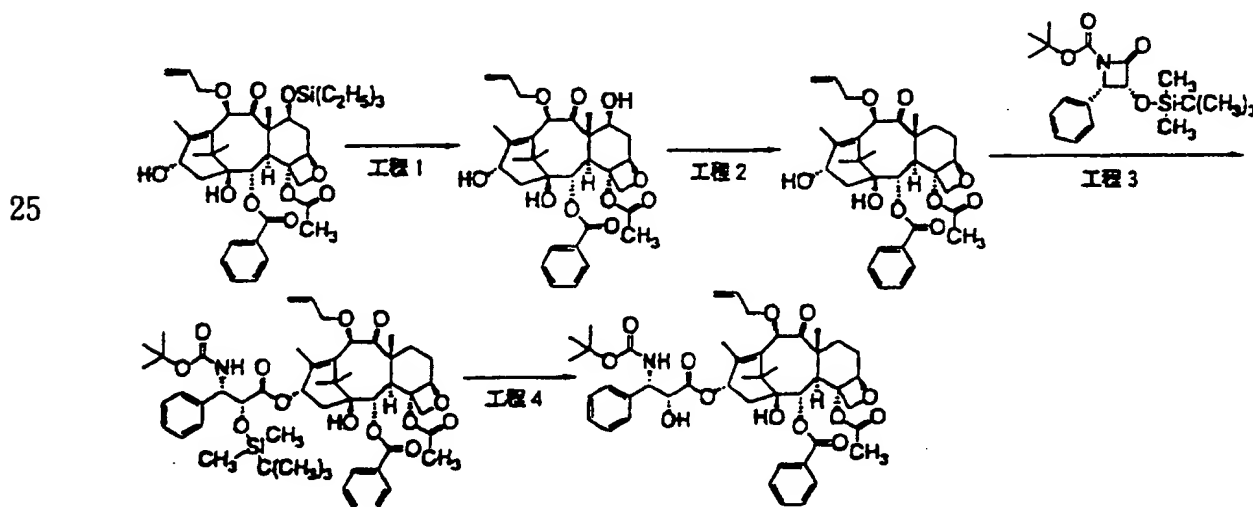
¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1.21(s, 6H), 1.34(s, 9H), 1.67(s, 3H), 1.80(br, 4H), 1.90(s, 3H),
 2.23-2.28(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.70(br, 4H),
 2.85(br, 2H), 3.74-3.81(m, 2H), 3.83(d, 1H, J=7Hz), 4.17(d, 1H, J=8Hz),
 4.24(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.29(d, 1H, J=8Hz), 4.61(s, 1H),
 4.94(d, 1H, J=8Hz), 5.20(s, 1H), 5.25(br, 1H), 5.45(br, 1H),
 5.66(d, 1H, J=7Hz), 6.21(t, 1H, J=8Hz), 7.31-7.40(m, 5H),
 7.49(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3448, 2976, 2820, 1852, 1720, 1634, 1604, 1588 cm⁻¹

- 20 MS-FAB : 905(MH⁺)

実施例 9



工程 1 : 10- α -アリル-10-デアセチルバッカチン III

実施例 1 の工程 2 で得た化合物 292 mg を蒸留したピリジン 5 ml に溶解し 0 °C に冷却した。次いで、同温度にてフッ化水素-ピリジン溶液 1 ml を滴下した。滴下終了後、室温まで昇温させ 1 夜間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、
5 水で洗浄した。さらに飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させたのち溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：アセトン=95:5 (v/v)）にて精製することにより標記化合物 210 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

- 10 1. 07(3H, s), 1. 19(3H, s), 1. 68(3H, s), 1. 75-1. 83(1H, m),
2. 04(3H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 2. 27-2. 30(1H, m), 2. 29(3H, s), 2. 55-2. 63(1H, m),
3. 95(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 4. 06(1H, dd, $J=4.5\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$), 4. 16(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
4. 21(1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8.5\text{Hz}$), 4. 24-4. 31(1H, m), 4. 31(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
4. 85-4. 91(1H, m), 4. 98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5. 09(1H, s),
15 5. 23(1H, dd, $J=1.5\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$), 5. 33(1H, dd, $J=1.5\text{Hz}, 15.5\text{Hz}$),
5. 64(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5. 91-6. 02(1H, m), 7. 48(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$),
7. 61(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 8. 11(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$).

工程 2 : 10- α -アリル-10-デアセチル-7-デオキシバッカチン III

- 水素化ナトリウム（約60% オイル懸濁液(oil suspension) (w/w)）20 mg をテ
20 トラヒドロフラン 2 ml に懸濁させ、工程 1 で得た化合物 219 mg をテトラヒド
ロフラン 2 ml に溶かした溶液を -45°C にて滴下した。同温度にて 10 分間攪拌
後、0. 03 ml の二硫化炭素および 0. 03 ml のヨウ化メチルを加えたのち 0°C まで
昇温させて 1 夜間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、
酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
25 乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール = 97:3(v/v)）にて精製す
ることにより 10- α -アリル-10-デアセチル-7- α -[(メチルチオ)チオカルボ
ニル]バッカチン III 145 mg を得た。この化合物を、窒素雰囲気下にて脱気し
たジオキサン 2 ml に溶解し、10 mg の 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)

と 0.25 ml の水素化トリブチルスズを加え 70 °C にて1 夜間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1(v/v)) にて精製することにより標記化合物 63 mgを得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 06(3H, s), 1. 15(3H, s), 1. 22-1. 72(3H, m), 1. 74(3H, s),
1. 90-2. 10(1H, m), 2. 02(3H, s), 2. 19-2. 37(2H, m), 2. 28(3H, s),
3. 86(1H, d, J=7. 5Hz), 4. 05-4. 17(2H, m), 4. 20(1H, d, J=8. 5Hz),
4. 31(1H, d, J=8. 5Hz), 4. 81-4. 90(1H, br), 4. 96(1H, d, J=10Hz), 5. 07(1H, s),
10 5. 22(1H, d, J=11Hz), 5. 31(1H, d, J=17Hz), 5. 62(1H, d, J=7. 5Hz),
5. 91-6. 01(1H, m), 7. 48(2H, t, J=7. 5Hz), 7. 60(1H, t, J=7. 5Hz),
8. 12(2H, d, J=7. 5Hz)

工程 3 : 10-0- アリル-13-0-[(2R, 3S)-3-(tert- ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチル
15 -7-デオキシパッカチン III

水素化ナトリウム (約60% オイル懸濁液(w/w)) 96 mgをテトラヒドロフラン 2 ml に懸濁させ、上記工程 2 で得た化合物 46 mgを乾燥したテトラヒドロフラン 1 ml に溶解し 0°Cにて加えた。次いで、(3R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-フェニルアゼチジン-2-オン 61 mg
20 を加え同温度にて3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させたのち溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1(v/v)) にて精製することにより標記化合物 35 mgを得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 0. 12(6H, s), 0. 75(9H, s), 1. 19(3H, s), 1. 23(3H, s), 1. 26(6H, s),
1. 29(9H, s), 1. 38-1. 48(1H, m), 1. 52-1. 58(1H, m), 1. 76(3H, s),
1. 86(3H, s), 1. 89-2. 02(1H, m), 2. 08-2. 28(2H, m), 2. 35-2. 47(1H, m),
2. 55(3H, s), 3. 80(1H, d, J=7. 5Hz), 4. 09-4. 16(2H, m), 4. 23(1H, d, J=8. 5Hz),

4. 33(1H, d, J=9Hz), 4. 51(1H, br-s), 4. 96(1H, d, J=8. 5Hz), 5. 03(1H, s),
 5. 22(1H, d, J=10. 5Hz), 5. 28-5. 36(1H, m), 5. 31(1H, d, J=19Hz),
 5. 41-5. 47(1H, m), 5. 68(1H, d, J=7. 5Hz), 5. 90-5. 99(1H, m),
 6. 29-6. 35(1H, m), 7. 26-7. 30(5H, m), 7. 49(2H, t, J=7. 5Hz),

5 7. 58(1H, t, J=7. 5Hz), 8. 13(2H, d, J=7. 5Hz)

工程 4 : 10-0- アリル-13-0-[(2R, 3S)-3-(tert- ブトキシカルボニルアミノ)-2-
 ハイドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-7-デオキシバッカチ
 ン III

10 上記工程 3 で得た化合物 35mg を蒸留したピリジン 2 ml に溶解し、0 °Cにて
 0. 4 ml のフッ化水素-ピリジンを加えた。滴下終了後、室温まで昇温させて1
 夜間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩
 水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させたのち溶媒を減圧留去した。得ら
 れた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒; クロロホルム : アセ
 トン = 95:5(v/v)) にて精製することにより標記化合物 21 mgを得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 19(3H, s), 1. 21(3H, s), 1. 33(9H, s), 1. 51-1. 56(1H, m),
 1. 64-1. 67(1H, m), 1. 75(3H, s), 1. 82(3H, s), 1. 89-2. 04(2H, m),
 2. 19-2. 27(1H, m), 2. 31-2. 40(1H, m), 2. 38(3H, s), 3. 36(1H, br-s),
 3. 77(1H, d, J=7. 5Hz), 4. 10-4. 13(2H, m), 4. 21(1H, d, J=8. 5Hz),
 20 4. 31(1H, d, J=8. 5Hz), 4. 61(1H, brs), 4. 93(1H, d, J=8. 5Hz), 5. 02(1H, s),
 5. 23(1H, dd, J=1. 5Hz, 9Hz), 5. 23-5. 29(1H, m),
 5. 31(1H, dd, J=1. 5Hz, 15. 5Hz), 5. 39(1H, d, J=9. 5Hz), 5. 67(1H, d, J=7. 5Hz),
 5. 90-6. 00(1H, m), 6. 22-6. 27(1H, m), 7. 25-7. 40(5H, m),
 7. 50(2H, t, J=7. 5Hz), 7. 61(1H, t, J=7. 5Hz), 8. 13(2H, d, J=7. 5Hz)

25 実施例 10

13-0-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-2-ハイド
 ロキシプロピオニル]-4, 10-ジデアセチル-10-0-(2-モルホリノエチル)-4-0-
 プロピオニルバッカチン III・メタンスルホン酸塩

実施例 3 の工程 7 で得た化合物 59 mgを t-ブタノール 2 ml および水 1. 5 m

1 に溶解し約 5°Cに冷却した。次いで、1 当量のメタンスルホン酸 (0.02 M 溶液、3.1 ml) を滴下し同温で 2 分間攪拌した。得られた溶液をミリポアフィルターに通導後、凍結乾燥し標記化合物 51 mgを白色固体として得た。

融点 : 157-161 °C

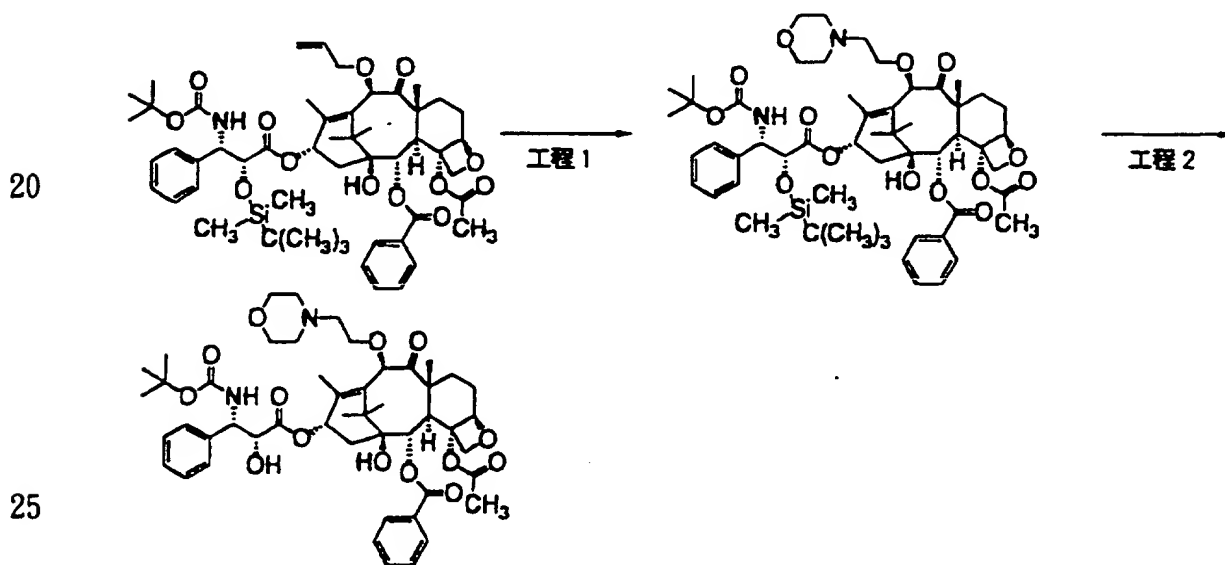
5 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 17(s, 3H), 1. 20(s, 3H), 1. 27(t, 3H, J=7Hz), 1. 34(s, 9H), 1. 67(s, 3H),
1. 85-1. 92(m, 1H), 2. 04(s, 3H), 2. 21-2. 40(m, 2H), 2. 45-2. 56(m, 1H),
2. 65-2. 70(m, 2H), 2. 78(s, 3H), 3. 04(m, 4H), 3. 29(br, 2H),
3. 81(d, 1H, J=7Hz), 3. 92-4. 10(m, 6H), 4. 16(d, 1H, J=8Hz),
10 4. 30(d, 1H, J=8Hz), 4. 35(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 70(s, 1H),
4. 91(d, 1H, J=8Hz), 5. 25-5. 30(m, 2H), 5. 54(s, 1H), 5. 67(d, 1H, J=7Hz),
6. 21(t, 1H, J=8Hz), 6. 34(d, 1H, J=3. 5Hz), 6. 37(dd, 1H, J=2Hz, 3. 5Hz),
7. 43(s, 1H), 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 60(t, 1H, J=8Hz), 8. 12(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3432, 2968, 2940, 1980, 1720, 1602, 1584 cm⁻¹

15 MS-FAB : 925 (MH⁺)

実施例 1 1



工程 1 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-7- デオキシ

-10-O-(2-モルホリノエチル) バッカチン III

実施例 9 の工程 3 で得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ、次いで、実施例 2 の工程 2 と同様に反応させ標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

- 5 -0.32(3H, s), -0.11(3H, s), 0.75(9H, s), 1.16(3H, s), 1.23(3H, s),
 1.29(9H, s), 1.52-1.82(2H, m), 1.75(3H, s), 1.89(3H, s),
 1.95-2.46(4H, m), 2.55(3H, s), 2.46-2.66(4H, m), 2.65-2.71(2H, m),
 3.66-3.78(6H, m), 3.80(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 4.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4.52(1H, s), 4.96(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.04(1H, s),
 10 5.29-5.35(1H, m), 5.40-5.45(1H, m), 5.67(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.31(1H, m),
 7.27-7.46(5H, m), 7.49(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.58(1H, t, $J=7\text{Hz}$),
 8.13(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

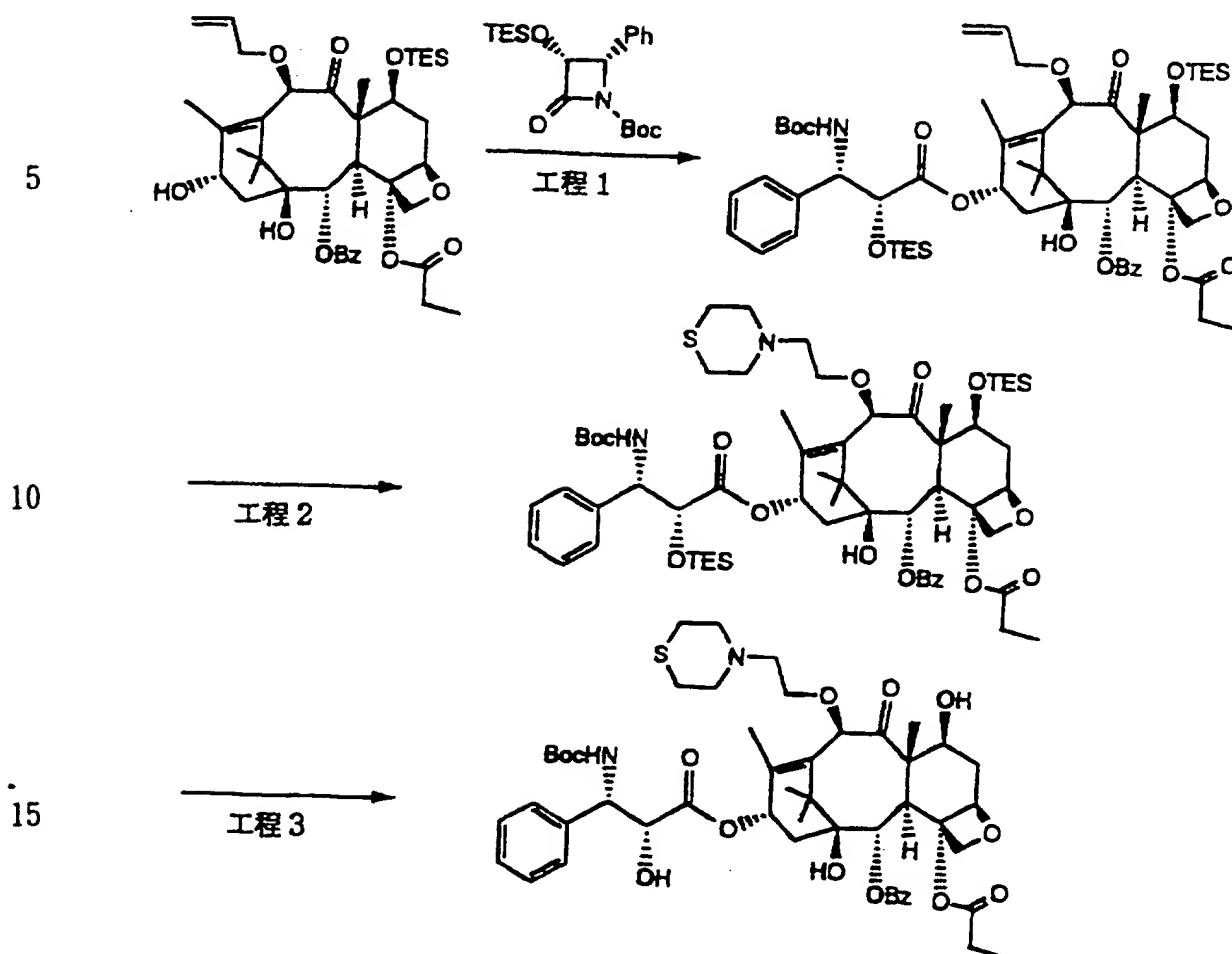
工程 2 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ
 -3- フェニルプロピオニル]-10-デアセチル-7-デオキシ-10-O-(2-モルホリノ
 15 エチル) バッカチン III

上記工程 1 で得た化合物を実施例 9 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

- 1.17(3H, s), 1.21(3H, s), 1.33(9H, s), 1.50-1.74(2H, m), 1.74(3H, s),
 20 1.86(3H, s), 1.90-2.41(4H, m), 2.38(3H, s), 2.50-2.65(4H, m),
 2.68(2H, m), 3.61-3.76(6H, m), 3.77(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 4.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4.46(1H, s), 4.93(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.05(1H, s),
 5.24-5.30(1H, m), 5.30-5.35(1H, m), 5.66(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.22(1H, m),
 7.27-7.41(5H, m), 7.50(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.59(1H, t, $J=8\text{Hz}$),
 25 8.13(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

実施例 1 2



工程 1 : 10- O- アリル-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-
 20 3-フェニル-2-(トリエチルシリルオキシ) プロピオニル]-4, 10- ジデアセチル-4-
 - O- プロピオニル-7- O- トリエチルシリルバッカチンIII

実施例 3 の工程 3 で得た化合物および (3R, 4S)-1-tert-(ブトキシカルボニル)-
)-4-フェニル-3-(トリエチルシリルオキシ) アゼチジン-2- オンを実施例 3 の工
 程 4 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

25 ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0.33-0.49(m, 6H), 0.52-0.62(m, 6H), 0.79(t, 9H, J=8Hz), 0.96(t, 9H, J=8Hz),
 1.24(s, 6H), 1.34(s, 9H), 1.38(t, 3H, J=7Hz), 1.69(s, 3H), 1.90(s, 3H),
 1.88-1.92(m, 1H), 2.18-2.27(m, 1H), 2.33-2.41(m, 1H), 2.45-2.52(m, 1H),
 2.73-2.85(m, 2H), 3.83(d, 1H, J=7Hz), 4.05(dq, 2H, J=5Hz, 12.5Hz),

4. 20(d, 1H, J=8Hz), 4. 33(d, 1H, J=8Hz), 4. 43(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
 4. 54(s, 1H), 4. 90(d, 1H, J=8Hz), 4. 99(s, 1H), 5. 20(d, 1H, J=10. 5Hz),
 5. 23(d, 1H, J=10Hz), 5. 32(dd, 1H, J=1. 5Hz, 17Hz), 5. 47(d, 1H, J=10Hz),
 5. 69(d, 1H, J=7Hz), 5. 94-6. 02(m, 1H), 6. 26(t, 1H, J=8Hz), 7. 28-7. 40(m, 5H),

5 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 59(t, 1H, J=8Hz), 8. 13(d, 2H, J=8Hz)

工程 2 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニル-2-(
 トリエチルシリルオキシ) プロピオニル]-4, 10- ジデアセチル-4- O- プロピオ
 ニル-10-O-(2-チオモルホリノエチル)-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII

上記工程 1 で得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ、次いで実施例

10 2 の工程 2 のモリホリンの代わりにチオモルホリンを用いて反応させ、標記化合
 物を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0. 34-0. 49(m, 6H), 0. 52-0. 63(m, 6H), 0. 79(t, 9H, J=8Hz), 0. 96(t, 9H, J=8Hz),

1. 21(s, 3H), 1. 23(s, 3H), 1. 33(s, 9H), 1. 38(t, 3H, J=7Hz), 1. 67(s, 3H),

15 1. 91(s, 3H), 1. 89-1. 94(m, 1H), 2. 17-2. 24(m, 1H), 2. 32-2. 40(m, 1H),

2. 45-2. 52(m, 1H), 2. 67-2. 76(m, 8H), 2. 82-2. 90(m, 4H), 3. 59(t, 2H, J=6Hz),

3. 82(d, 1H, J=7Hz), 4. 19(d, 1H, J=8Hz), 4. 32(d, 1H, J=8Hz),

4. 43(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 53(s, 1H), 4. 90(d, 1H, J=8Hz), 4. 93(s, 1H),

5. 22(d, 1H, J=10Hz), 5. 46(d, 1H, J=10Hz), 5. 68(d, 1H, J=7Hz),

20 6. 25(t, 1H, J=8Hz), 7. 28-7. 40(m, 5H), 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 59(t, 1H, J=8Hz),

8. 13(d, 2H, J=8Hz)

工程 3 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ
 -3- フェニルプロピオニル]-4, 10- ジデアセチル-4- O- プロピオニル-10-O-(
 2-チオモルホリノエチル) バッカチンIII

25 上記工程 2 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を
 白色固体として得た。

融点 : 142-146 °C

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

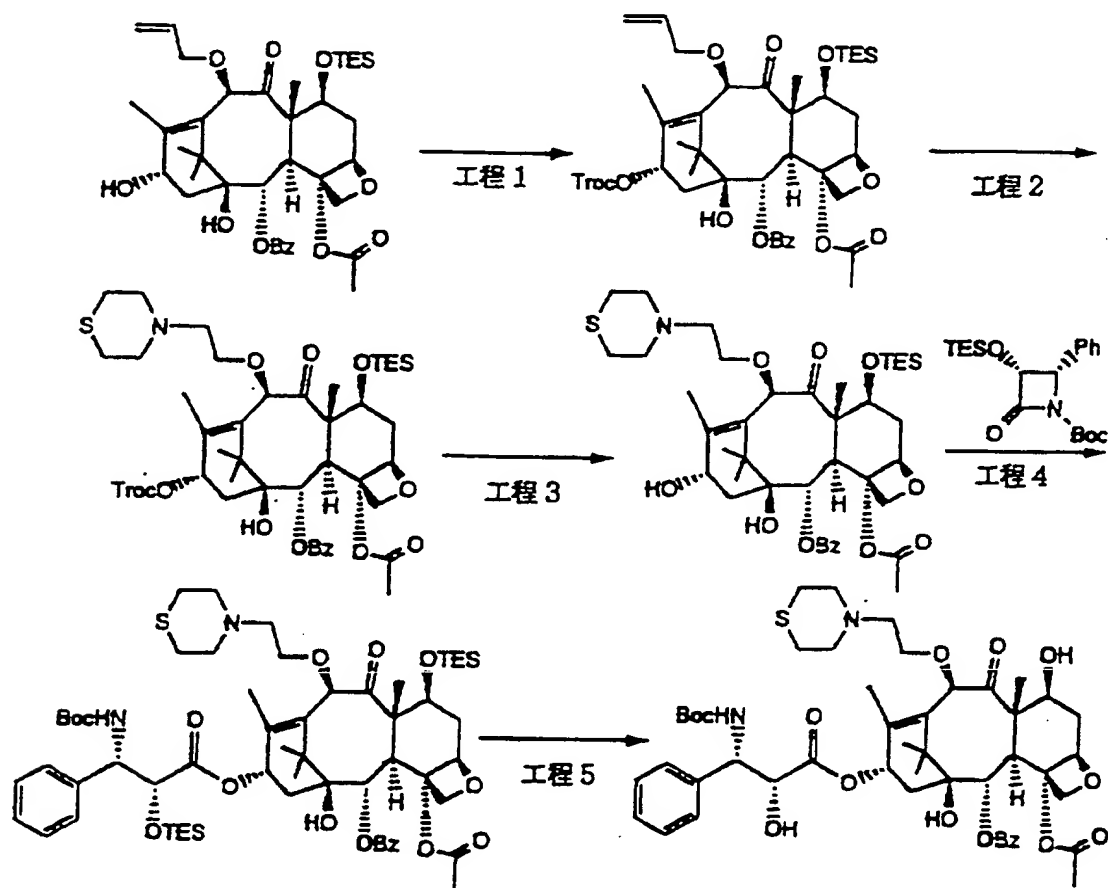
1. 19(s, 3H), 1. 21(t, 3H, J=7Hz), 1. 22(s, 3H), 1. 34(s, 9H), 1. 67(s, 3H),

1. 76-1.88(m, 1H), 1.89(s, 3H), 2.29(m, 2H), 2.53-2.59(m, 3H),
 2.64-2.78(m, 6H), 2.79-2.89(m, 4H), 3.62-3.67(m, 1H), 3.71-3.85(m, 1H),
 3.84(d, 1H, J=7Hz), 4.17(d, 1H, J=8Hz), 4.26(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.62(s, 1H), 4.89(d, 1H, J=8Hz), 5.05(s, 1H),
 5.23(br, 1H), 5.32(d, 1H, J=9Hz), 5.67(d, 1H, J=7Hz), 6.21(t, 1H, J=8Hz),
 7.31-7.42(m, 5H), 7.50(t, 2H, J=8Hz), 7.62(t, 1H, J=8Hz), 8.12(d, 2H, J=8Hz)
 IR (KBr) : 3456, 3068, 2980, 2944, 2820, 1968, 1818, 1722, 1604,

1584 cm^{-1}

MS-FAB : 951(MH^+)

実施例13



工程 1 : 10- O- アリル-10-デアセチル-13-O-(2,2,2-トリクロロエトキシカル
 ボニル)-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII

実施例 1 の工程 1 で得た化合物 200 mg をピリジン 4 ml に溶解し、クロロギ

酸 2,2,2- トリクロロエチル 0.20 mlを加え、80℃で 30 分加熱攪拌した。放冷後、氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、1 規定塩酸、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残

5 40:1 (v/v)) で展開精製し標記化合物 220 mg を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

0.50-0.64(m, 6H), 0.95(t, 9H, $J=8\text{Hz}$), 1.14(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.67(s, 3H),

1.85-1.92(m, 1H), 2.00(s, 3H), 2.37(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 2.39(s, 3H),

2.45-2.53(m, 1H), 3.87(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.05-4.11(m, 2H),

10 4.13(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),

4.43(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$) 4.84 及び 4.89(各 d, 各 1H, $J=12\text{Hz}$),

4.95(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5.02(s, 1H), 5.21(dd, 1H, $J=1.5\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$),

5.32(dd, 1H, $J=1.5\text{Hz}, 17\text{Hz}$), 5.63(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 5.93-6.00(m, 1H),

6.02(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.48(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.61(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.07-8.09(m, 2H).

15 工程 2 : 10- デアセチル-10-O-(2-チオモルホリノエチル)-13- O-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII

上記工程 1 で得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ、次いで、実施例 2 の工程 2 と同様にモルホリンの代わりにチオモルホリンを用い反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

0.49-0.64(m, 6H), 0.95(t, 9H, $J=8\text{Hz}$), 1.13(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.67(s, 3H),

1.85-1.99(m, 1H), 2.01(s, 3H), 2.33-2.39(m, 2H), 2.38(s, 3H),

2.45-2.54(m, 1H), 2.66-2.79(m, 6H) 2.82-2.85(m, 4H), 3.53-3.62(m, 1H),

3.64-3.68(m, 1H), 3.86(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.12(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.15(s, 1H),

25 4.31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.44(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$),

4.83 及び 4.88(各 d, 各 1H, $J=12\text{Hz}$), 4.94(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.97(s, 1H),

5.62(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.01(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.48(t, 2H, $J=8\text{Hz}$),

7.61(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.09(d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

工程 3 : 10- デアセチル-10-O-(2-チオモルホリノエチル)-7-O- トリエチルシ

リルバッカチンIII

上記工程 2 で得た化合物を実施例 3 の工程 2 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 5 0.50-0.65(m, 6H), 0.96(t, 9H, J=8Hz), 1.05(s, 3H), 1.17(s, 3H), 1.66(s, 3H),
1.85-1.97(m, 1H), 2.08(s, 3H), 2.26(d, 2H, J=9Hz), 2.28(s, 3H),
2.45-2.53(m, 2H), 2.66-2.74(m, 6H), 2.83-2.85(m, 4H), 3.54-3.60(m, 1H),
3.62-3.68(m, 1H), 3.87(d, 1H, J=7Hz), 4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz),
4.43(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.87(br, 1H), 4.96(d, 1H, J=8Hz), 4.97(s, 1H),
10 5.60(d, 1H, J=7Hz), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.59(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

工程 4 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニル-2-(トリエチルシリルオキシ)プロピオニル]-10-デアセチル-10-O-(2-チオモルホリノエチル)-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII

- 15 上記工程 3 で得た化合物および (3R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニル-3-(トリエチルシリルオキシ)アゼチジン-2-オンを実施例 3 の工程 4 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 0.33-0.48(m, 6H), 0.52-0.62(m, 6H), 0.79(t, 9H, J=8Hz), 0.96(t, 9H, J=8Hz),
1.20(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.32(s, 9H), 1.68(s, 3H), 1.91(s, 3H),
20 1.89-1.94(m, 1H), 2.15-2.22(m, 1H), 2.31-2.40(m, 1H), 2.44-2.51(m, 1H),
2.52(s, 3H), 2.67-2.73(m, 6H), 2.84-2.86(m, 4H), 3.58-3.60(m, 2H),
3.83(d, 1H, J=7Hz), 4.18(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz),
4.41(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.56(s, 1H), 4.93(s, 1H), 4.94(d, 1H, J=8Hz),
5.30(br, 1H), 5.46(br, 1H), 5.67(d, 1H, J=7Hz), 6.30(t, 1H, J=8Hz),
25 7.28-7.46(m, 5H), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.58(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8Hz)

工程 5 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチル-10-O-(2-チオモルホリノエチル)バッカチンIII

上記工程 4 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を無

色の固体として得た。

融点 : 152-156 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

1. 19(s, 3H), 1. 21(s, 3H), 1. 35(s, 9H), 1. 68(s, 3H), 1. 85-1. 92(m, 1H),
5 1. 88(s, 3H), 2. 22-2. 27(m, 2H), 2. 37(s, 3H), 2. 52-2. 58(m, 1H),
2. 67-2. 73(m, 6H), 2. 82-2. 90(m, 4H), 3. 63-3. 66(m, 1H), 3. 75-3. 78(m, 1H),
3. 85(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4. 17(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4. 22(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$),
4. 30(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4. 62(s, 1H), 4. 94(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5. 06(s, 1H),
5. 25(br, 1H), 5. 39(d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 5. 66(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6. 22(t, 1H, $J=8\text{Hz}$),
10 7. 31-7. 42(m, 5H), 7. 49(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7. 61(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8. 10(d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

IR (KBr) : 3456, 3068, 2980, 2944, 2820, 1968, 1818, 1722, 1604,

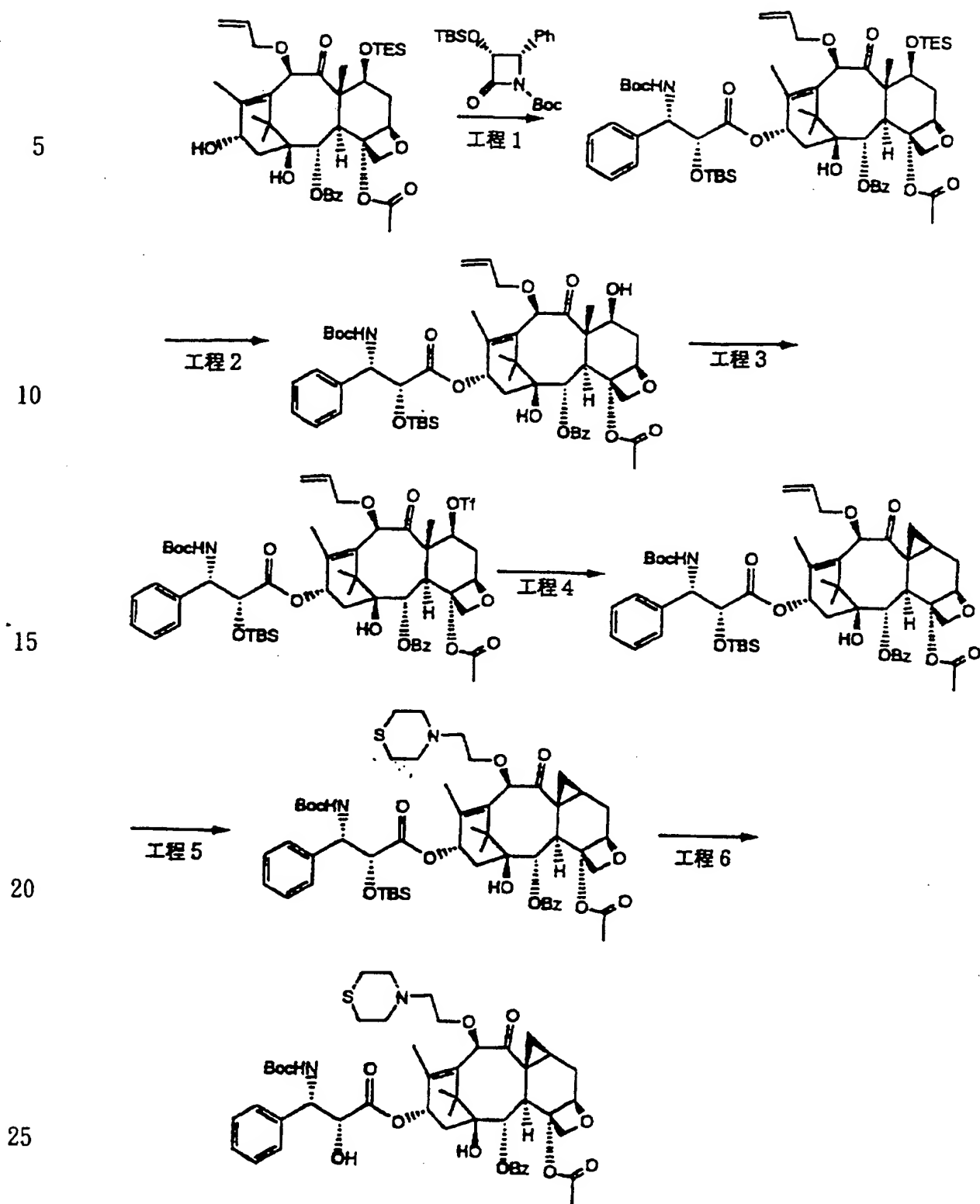
1584 cm^{-1}

MS-FAB : 937 (MH^+)

15

20

25



工程 1 : 10- O- アリル-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチ

ル-7- O- トリエチルシリルバッカチンIII

実施例1の工程1で得た化合物および (3R, 4S)-1-(tert- ブトキシカルボニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-フェニルアゼチジン-2- オンを実施例3の工程4と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

5 ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

-0.30(s, 3H), -0.10(s, 3H), 0.54-0.61(m, 6H), 0.76(s, 9H),
0.96(t, 9H, J=8Hz), 1.24(s, 6H), 1.32(s, 9H), 1.69(s, 3H), 1.90(s, 3H),
1.89-1.94(m, 1H), 2.14-2.21(m, 1H), 2.32-2.42(m, 1H), 2.45-2.54(m, 1H),
2.56(s, 3H), 3.85(d, 1H, J=7Hz), 4.00-4.10(m, 2H), 4.19(d, 1H, J=8Hz),
10 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.41(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.54(s, 1H),
4.95(d, 1H, J=8Hz), 4.98(s, 1H), 5.20(d, 1H, J=12Hz),
5.32(dd, 1H, J=2Hz, 17.5Hz), 5.33(d, 1H, J=10Hz), 5.42(d, 1H, J=10Hz),
5.68(d, 1H, J=7Hz), 5.93-6.01(m, 1H), 6.34(t, 1H, J=8Hz), 7.28-7.39(m, 5H),
7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.59(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8Hz)

15 工程2 : 10- O- アリル-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチルバッカチンIII

上記工程1で得た化合物 198 mg をアセトニトリル 4 ml に溶解し -10℃に冷却した。次いで、12規定塩酸 0.050 ml を滴下し1時間攪拌した。飽和重曹水溶液を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 40:1 (v/v)) で展開精製し標記化合物 136 mg を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

25 -0.30(s, 3H), -0.10(s, 3H), 0.75(s, 9H), 1.22(s, 3H), 1.24(s, 3H),
1.31(s, 9H), 1.70(s, 3H), 1.79-1.82(m, 1H), 1.88(s, 3H), 2.17(m, 1H),
2.35-2.41(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.66-2.81(m, 1H), 3.90(d, 1H, J=7Hz),
4.04-4.09(m, 1H), 4.16-4.23(m, 3H), 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.52(s, 1H),
4.97(d, 1H, J=8Hz), 5.04(s, 1H), 5.21(d, 1H, J=12Hz), 5.28(br, 1H),

5. 31(d, 1H, J=17Hz), 5. 53(br, 1H), 5. 70(d, 1H, J=7Hz), 5. 90-5. 98(m, 1H),
 6. 32(t, 1H, J=8Hz), 7. 27-7. 34(m, 5H), 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 59(t, 1H, J=8Hz),
 8. 11(d, 2H, J=8Hz)

工程 3 : 10- O- アリル-13- O- [(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-
 5 -2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセ
 チル-7- O- トリフルオロメタンスルホンニルバッカチンIII

上記工程 2 で得た化合物 136 mg を塩化メチレン 3 ml およびピリジン 3 ml
 に溶解し、-30℃に冷却した。次いで、無水トリフルオロメタンスルホン酸 0.059
 ml を滴下し、3 時間かけて室温まで昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液を
 10 加え、酢酸エチルで抽出し、1 規定硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和重曹水溶液
 の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた
 残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝
 1:4 (v/v)）で展開精製し標記化合物 123 mg を淡黄色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCI₃/TMS) δ (ppm) :

15 -0. 31(s, 3H), -0. 12(s, 3H), 0. 76(s, 9H), 1. 24(s, 3H), 1. 25(s, 3H),
 1. 33(s, 9H), 1. 89(s, 3H), 1. 93(s, 3H), 2. 17-2. 28(m, 2H), 2. 35-2. 41(m, 1H),
 2. 58(s, 3H), 2. 78-2. 85(m, 1H), 3. 98(d, 1H, J=7Hz), 4. 06-4. 21(m, 4H),
 4. 34(d, 1H, J=8Hz), 4. 53(s, 1H), 4. 93(d, 1H, J=8Hz), 5. 18(s, 1H),
 5. 20(d, 1H, J=12Hz), 5. 28(br, 1H), 5. 31(d, 1H, J=17Hz), 5. 42-5. 49(m, 2H),
 20 5. 72(d, 1H, J=7Hz), 5. 91-6. 01(m, 1H), 6. 32(t, 1H, J=8Hz), 7. 27-7. 40(m, 5H),
 7. 49(t, 2H, J=8Hz), 7. 60(t, 1H, J=8Hz), 8. 09(d, 2H, J=8Hz)

工程 4 : 10- O- アリル-13- O- [(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-
 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチ
 ル-7- デオキシ-7β, 8β- メタノバッカチンIII

25 上記工程 3 で得た化合物 123 mg を 1, 4- ジオキサン 3 ml に溶解し、アジ化
 ナトリウム 100 mg を水 0.60ml に溶かした溶液を加え、窒素雰囲気下 1 時間加
 熱還流した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水の順で洗浄した。無
 水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層
 クロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝ 1:2 (v/v)）で展開精

製し標記化合物 58.6 mgを無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

-0.33(s, 3H), -0.12(s, 3H), 0.74(s, 9H), 1.25(s, 9H), 1.29(s, 3H),
1.30(s, 3H), 1.66-1.69(m, 1H), 1.84(s, 3H), 2.10-2.19(m, 2H),
2.28-2.31(m, 1H), 2.41-2.47(m, 2H), 2.53(s, 3H), 4.05(d, 1H, $J=9\text{Hz}$),
4.11-4.14(m, 2H), 4.32(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.51(s, 1H), 4.75(d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$),
4.83(s, 1H), 5.21(dd, 1H, $J=1.5\text{Hz}, 10\text{Hz}$), 5.30-5.35(m, 2H), 5.40(br, 1H),
5.68(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 5.91-6.01(m, 1H), 6.36(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.26-7.39(m, 5H),
7.48(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.58(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.14(d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

10 工程 5 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチル-7-デオキシ-7 β , 8 β -メタノ-10-O-(2-チオモルホリノエチル) バッカチンIII

上記工程 4 で得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反させ、次いで実施例 2 の工程 2 と同様に、モルホリンの代わりにチオモルホリンを用い反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

-0.32(s, 3H), -0.11(s, 3H), 0.74(s, 9H), 1.25(s, 3H), 1.26(s, 9H),
1.29(s, 3H), 1.61-1.64(m, 1H), 1.87(s, 3H), 2.10-2.18(m, 2H),
2.26-2.31(m, 1H), 2.36-2.47(m, 2H), 2.52(s, 3H), 2.64-2.72(m, 6H),
2.82-2.85(m, 4H), 3.61-3.74(m, 2H), 4.05(d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 4.10(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
4.31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.51(s, 1H), 4.75(d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 4.83(s, 1H),
5.32(d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 5.44(d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 5.66(d, 1H, $J=7\text{Hz}$),
6.35(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.26-7.39(m, 5H), 7.48(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.58(t, 1H, $J=8\text{Hz}$),
8.14(d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

25 工程 6 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチル-7-デオキシ-7 β , 8 β -メタノ-10-O-(2-チオモルホリノエチル) バッカチンIII

上記工程 5 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を無色の固体として得た。

融点 : 139-144 °C

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 22(s, 3H), 1. 27(s, 9H), 1. 29(s, 3H), 1. 61-1. 64(m, 1H), 1. 85(s, 3H),

2. 13-2. 40(m, 5H), 2. 37(s, 3H), 2. 66-2. 72(m, 6H), 2. 81-2. 84(m, 4H),

5 3. 60-3. 75(m, 2H), 4. 03(d, 1H, J=8Hz), 4. 08(d, 1H, J=7Hz), 4. 30(d, 1H, J=8Hz),

4. 61(s, 1H), 4. 72(d, 1H, J=3. 5Hz), 4. 83(s, 1H), 5. 30(br, 1H),

5. 35(d, 1H, J=10Hz), 5. 73(d, 1H, J=7Hz), 6. 29(t, 1H, J=8Hz),

7. 29-7. 42(m, 5H), 7. 50(t, 2H, J=8Hz), 7. 61(t, 1H, J=8Hz), 8. 14(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3452, 3068, 2976, 2936, 2820, 2100, 1866, 1716, 1602,

10 1586 cm⁻¹

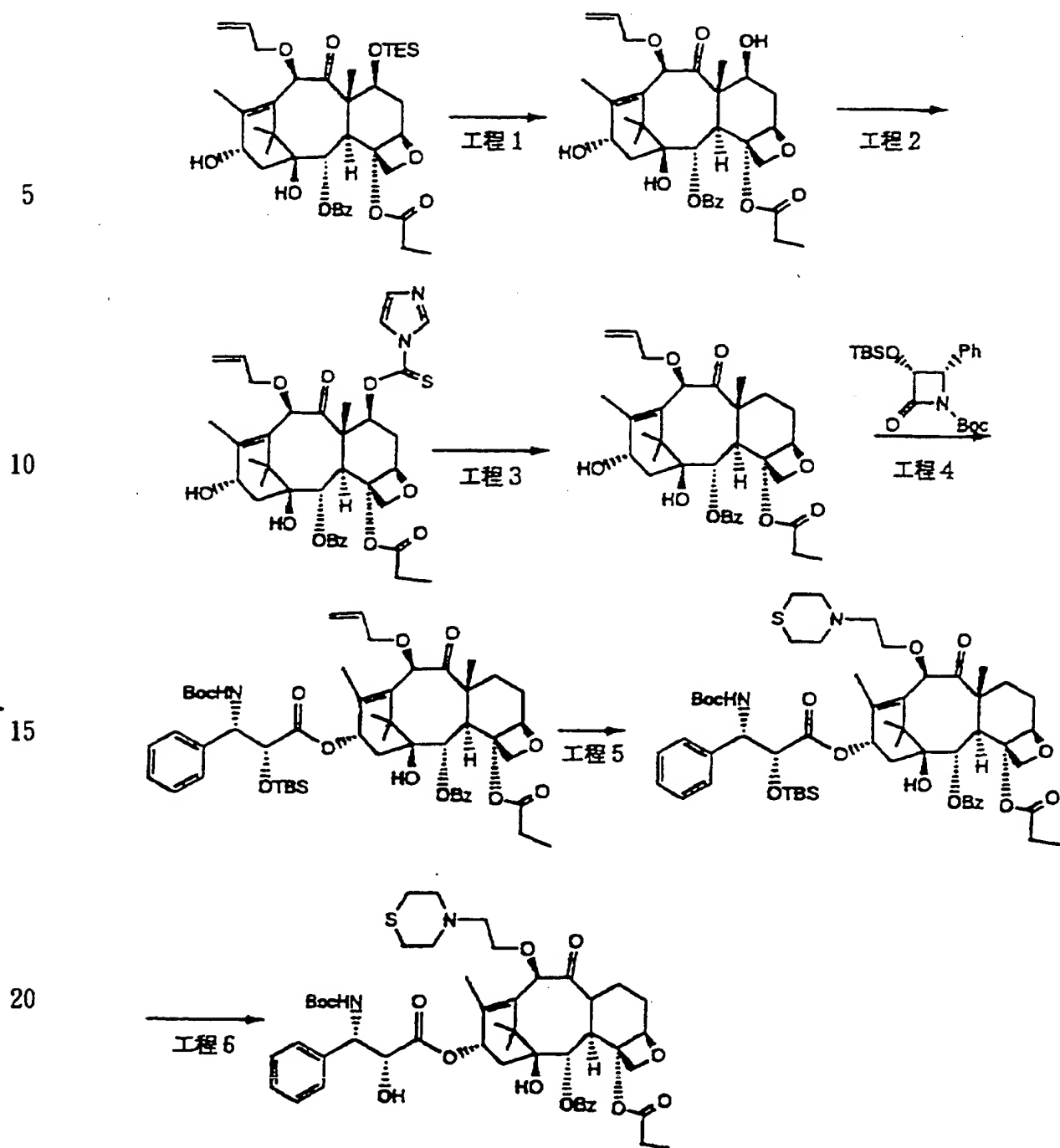
MS-FAB : 919 (MH⁺)

15

20

25

実施例15



工程 1 : 10-O-アリル-4,10-ジデアセチル-4-O-プロピオニルバッカチンIII

25 実施例 3 の工程 3 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

1.07(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.23(t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.68(s, 3H), 1.76-1.83(m, 1H),
1.95(d, 1H, $J=5\text{Hz}$), 2.04(s, 3H), 2.26-2.28(m, 2H), 2.53-2.71(m, 3H),

3. 95(d, 1H, J=7Hz), 4. 03-4. 08(m, 1H), 4. 16(d, 1H, J=8Hz), 4. 18-4. 23(m, 1H),
 4. 27-4. 34(m, 2H), 4. 87(m, 1H), 4. 94(d, 1H, J=8Hz), 5. 09(s, 1H),
 5. 23(d, 1H, J=10Hz), 5. 33(dd, 1H, J=1. 5Hz, 17Hz), 5. 64(d, 1H, J=7Hz),
 5. 92-6. 01(m, 1H), 7. 47(t, 2H, J=8Hz), 7. 60(t, 1H, J=8Hz), 8. 12(d, 2H, J=8Hz)
- 5 工程 2 : 10- O- アリル-4, 10-ジデアセチル-7- O-(1-イミダゾリルチオカルボ
 ニル)-4-O- プロピオニルバッカチンIII

上記工程 1 で得た化合物 758 mg をトルエン 75 ml に溶解し、1, 1'-チオカ
 ルボニルジイミダゾール 500 mg および 4-ジメチルアミノピリジン 154 mg を
 加え 80 °C で一晩攪拌した。トルエンを減圧留去し残分を酢酸エチルで希釈し、
 10 水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した
 。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メ
 タノール= 50:1 (v/v)）で精製し標記化合物 790 mg を淡黄色固体として得た
 。¹H-NMR(CDCI₃/TMS) δ(ppm) :

1. 06(s, 3H), 1. 17(s, 3H), 1. 27(t, 3H, J=7Hz), 1. 62(s, 3H), 1. 89-1. 93(m, 1H),
 15 1. 96(s, 3H), 2. 07(s, 3H), 2. 28-2. 35(m, 2H), 2. 59-2. 74(m, 2H),
 2. 92-3. 00(m, 2H), 3. 78-3. 90(m, 2H), 4. 09(d, 1H, J=7Hz), 4. 21(d, 1H, J=8Hz),
 4. 37(d, 1H, J=8Hz), 4. 87(br, 1H), 4. 96-5. 02(m, 4H), 5. 58-5. 69(m, 2H),
 6. 16(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 7. 04(s, 1H), 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 54(s, 1H),
 7. 62(t, 1H, J=8Hz), 8. 13(d, 2H, J=8Hz), 8. 30(s, 1H)

- 20 工程 3 : 10- O- アリル-7- デオキシ-4, 10-ジデアセチル-4- O- プロピオニル
 バッカチンIII

上記工程 2 で得た化合物 780 mg をトルエン 15 ml および 1, 4-ジオキササン 1
 5 ml に溶解し、α, α'-アゾビスイソブチロニトリル 20 mg を加え十分に脱気
 し窒素置換した。次いで、水素化トリブチルスズ 0. 712 ml を加え 90 °C で 3 0
 25 分攪拌した。反応液を濃縮し得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー（溶
 出溶媒；クロロホルム：メタノール= 40:1 (v/v)）で精製し標記化合物 94 mg
 を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCI₃/TMS) δ(ppm) :

1. 06(s, 3H), 1. 15(s, 3H), 1. 22(t, 3H, J=7Hz), 1. 74(s, 3H), 2. 02(s, 3H),

1. 92-2. 10(m, 2H), 2. 19-2. 36(m, 4H), 2. 54-2. 70(m, 2H), 3. 86(d, 1H, J=7Hz),
 4. 10-4. 17(m, 2H), 4. 20(d, 1H, J=8Hz), 4. 31(d, 1H, J=8Hz), 4. 87(m, 1H),
 4. 92(d, 1H, J=8Hz), 5. 07(s, 1H), 5. 22(d, 1H, J=10Hz),
 5. 30(dd, 1H, J=1. 5Hz, 17Hz), 5. 62(d, 1H, J=7Hz), 5. 92-6. 02(m, 1H),

5 7. 47(t, 2H, J=8Hz), 7. 60(t, 1H, J=8Hz), 8. 13(d, 2H, J=8Hz)

工程 4 : 10- O- アリル-13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-
 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-7-デオキシ-4
 , 10-ジデアセチル-4- O- プロピオニルバッカチンIII

10 上記工程 3 で得た化合物および (3R, 4S)-1-(tert- ブトキシカルボニル)-4-フ
 ェニル-3-(トリエチルシリルオキシ) アゼチジン-2- オンを実施例 3 の工程 4 と
 同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

-0. 30(s, 3H), -0. 13(s, 3H), 0. 76(s, 9H), 1. 19(s, 3H), 1. 23(s, 3H),
 1. 31(s, 9H), 1. 38(t, 3H, J=7Hz), 1. 51-1. 58(m, 1H), 1. 76(s, 3H), 1. 86(s, 3H),
 15 1. 91-2. 07(m, 3H), 2. 16-2. 28(m, 1H), 2. 37-2. 46(m, 1H), 2. 74-2. 96(m, 2H),
 3. 78(d, 1H, J=7Hz), 4. 11(d, 2H, J=5Hz), 4. 24(d, 1H, J=8Hz),
 4. 34(d, 1H, J=8Hz), 4. 48(s, 1H), 4. 92(d, 1H, J=8Hz), 5. 03(s, 1H),
 5. 22(d, 1H, J=10Hz), 5. 26(br, 1H), 5. 31(d, 1H, J=17Hz), 5. 46(br, 1H),
 5. 69(d, 1H, J=7Hz), 5. 91-6. 00(m, 1H), 6. 25(t, 1H, J=8Hz), 7. 28-7. 41(m, 5H),
 20 7. 49(t, 2H, J=8Hz), 7. 59(t, 1H, J=8Hz), 8. 14(d, 2H, J=8Hz)

工程 5 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチル
 ジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-7-デオキシ-4, 10-ジデアセチ
 ル-4- O- プロピオニル-10-O-(2-チオモリホリノエチル) バッカチンIII

25 上記工程 4 で得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ、次いで、実施例
 2 の工程 2 と同様にモルホリンの代わりにチオモルホリンを用い反応させ標記化合物を無
 色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

-0. 30(s, 3H), -0. 13(s, 3H), 0. 76(s, 9H), 1. 16(s, 3H), 1. 22(s, 3H),
 1. 31(s, 9H), 1. 38(t, 3H, J=7Hz), 1. 53-1. 57(m, 1H), 1. 75(s, 3H), 1. 89(s, 3H),

1. 95(m, 2H), 2. 04-2. 12(m, 1H), 2. 21-2. 28(m, 1H), 2. 39-2. 45(m, 1H),
 2. 67-2. 75(m, 6H), 2. 77-2. 90(m, 6H), 3. 59-3. 76(m, 2H), 3. 78(d, 1H, J=7Hz),
 4. 24(d, 1H, J=8Hz), 4. 35(d, 1H, J=8Hz), 4. 48(s, 1H), 4. 91(d, 1H, J=8Hz),
 5. 01(s, 1H), 5. 28(d, 1H, J=10Hz), 5. 43(br, 1H), 5. 68(d, 1H, J=7Hz),
 5 6. 25(t, 1H, J=8Hz), 7. 28-7. 41(m, 5H), 7. 49(t, 2H, J=0Hz), 7. 59(t, 1H, J=8Hz),
 8. 14(d, 2H, J=8Hz)

工程 6 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-7-デオキシ-4, 10-ジデアセチル-4- O- プロピオニル-10-O-(2-チオモルホリノエチル) バッカチンIII

- 10 上記工程 5 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を無色の固体として得た。

融点 : 127-131 °C

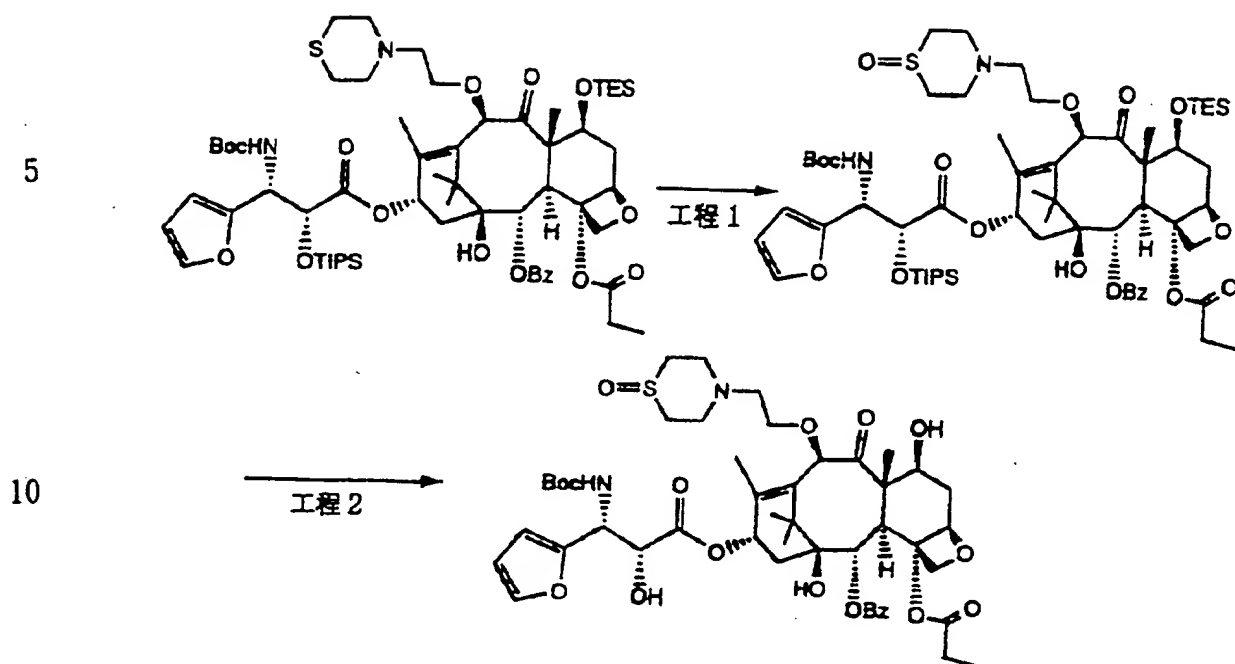
¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 16(s, 3H), 1. 21(s, 3H), 1. 21(t, 3H, J=7Hz), 1. 32(s, 9H), 1. 51-1. 55(m, 1H),
 15 1. 74(s, 3H), 1. 86(s, 3H), 1. 90-2. 09(m, 2H), 2. 19-2. 29(m, 2H),
 2. 33-2. 39(m, 1H), 2. 61-2. 73(m, 8H), 2. 79-2. 89(m, 4H), 3. 58-3. 72(m, 2H),
 3. 75(d, 1H, J=7Hz), 4. 21(d, 1H, J=8Hz), 4. 32(d, 1H, J=8Hz), 4. 61(s, 1H),
 4. 88(d, 1H, J=8Hz), 5. 01(s, 1H), 5. 24(br, 1H), 5. 31(d, 1H, J=10Hz),
 5. 66(d, 1H, J=7Hz), 6. 23(t, 1H, J=8Hz), 7. 30-7. 43(m, 5H), 7. 50(t, 2H, J=8Hz),
 20 7. 61(t, 1H, J=8Hz), 8. 14(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3460, 3068, 2984, 2936, 2820, 1718, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 935 (MH⁺)

実施例16



15 工程 1 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フリル)-2-(トリイソプロピルシリルオキシ)プロピオニル]-4, 10-ジデアセチル-4- O-プロピオニル-10-O-[2-(チオモルホリノ-1-オキシド)エチル]-7-O-トリエチルシリルバッカチンIII

20 実施例 6 の工程 1 で得た化合物 30 mg をメタノール 3 ml に溶解し、氷冷下 0.1M メタ過ヨウ素酸ナトリウム水溶液 0.271 ml を加え、0 °C で 2 時間、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール= 40:1 (v/v)）で展開精製し標記化合物 18.2 mg を無色の非晶質固体として得た。

25 ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0.52-0.63(m, 6H), 0.96-1.01(m, 30H), 1.19(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.35(s, 9H), 1.37(t, 3H, J=7Hz), 1.67(s, 3H), 1.87(m, 1H), 1.93(s, 3H), 2.32-2.36(m, 2H), 2.45-2.52(m, 1H), 2.75-2.89(m, 10H), 3.19-3.25(m, 2H), 3.60(t, 2H, J=6Hz), 3.82(d, 1H, J=7Hz), 4.18(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz),

4. 42(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 89(d, 1H, J=8Hz), 4. 94(s, 1H), 4. 99(s, 1H),
 5. 24(d, 1H, J=10Hz), 5. 30(d, 1H, J=10Hz), 5. 67(d, 1H, J=7Hz),
 6. 18(t, 1H, J=8Hz), 6. 27(d, 1H, J=3. 5Hz), 6. 37(s, 1H), 7. 40(s, 1H),
 7. 47(t, 2H, J=8Hz), 7. 58(t, 1H, J=8Hz), 8. 11(d, 2H, J=8Hz)

- 5 工程 2 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2- フリル)-
 2-ハイドロキシプロピオニル]-4, 10- ジデアセチル-4- O- プロピオニル-10-O
 -[2-(チオモルホリノ-1- オキシド) エチル] バッカチンIII

上記工程 1 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を無
 色の固体として得た。

- 10 融点 : 147-151 °C

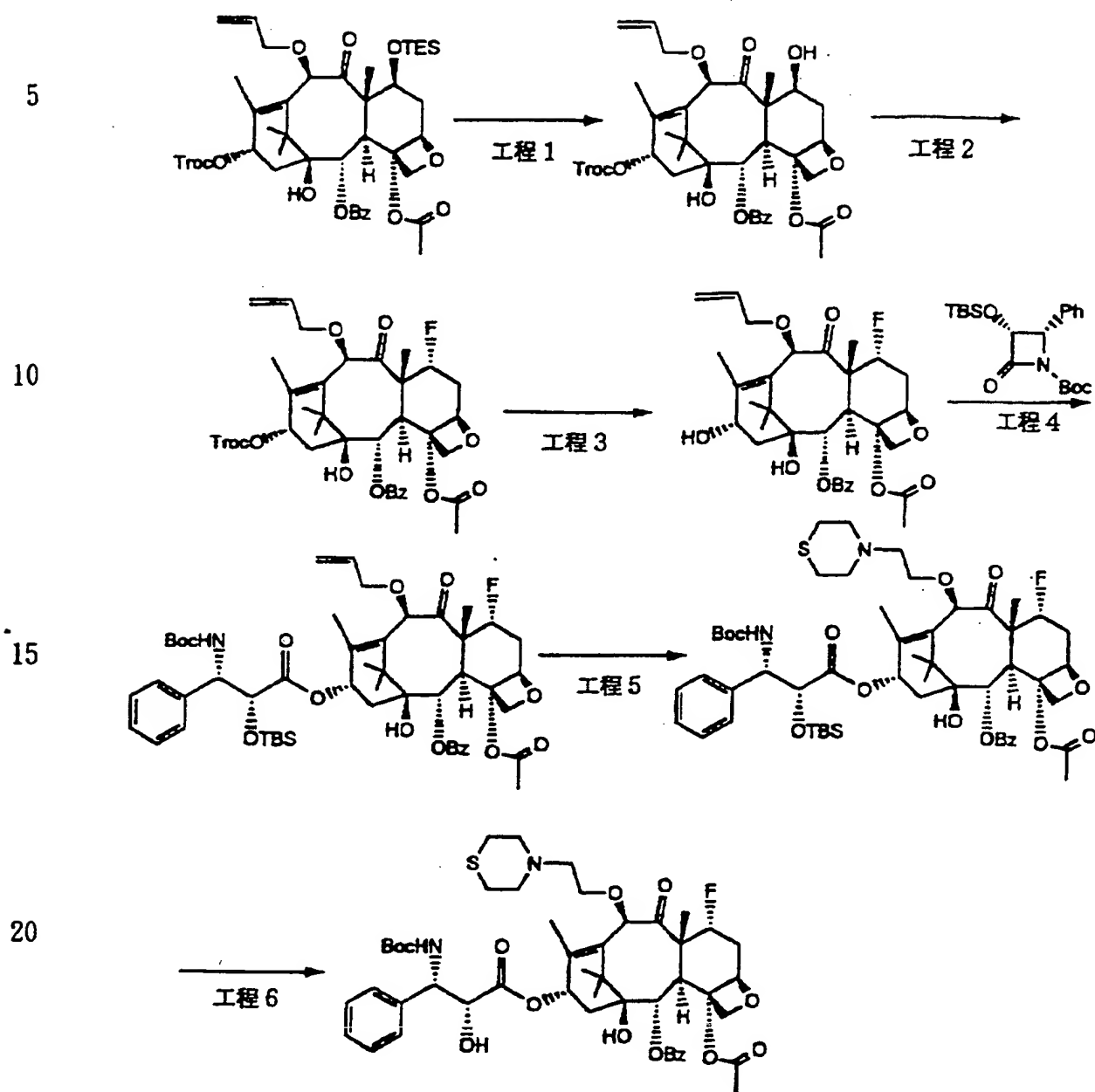
¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 19(s, 3H), 1. 21(s, 3H), 1. 30(t, 3H, J=7Hz), 1. 34(s, 9H), 1. 67(s, 3H),
 1. 77-1. 84(m, 1H), 1. 93(s, 3H), 2. 28-2. 37(m, 2H), 2. 46-2. 54(m, 1H),
 2. 69-2. 76(m, 2H), 2. 78-2. 92(m, 8H), 3. 20-3. 27(m, 2H), 3. 61-3. 66(m, 1H),
 15 3. 73-3. 81(m, 1H), 3. 85(d, 1H, J=7Hz), 4. 17(d, 1H, J=8Hz),
 4. 26(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 31(d, 1H, J=8Hz), 4. 70(d, 1H, J=2Hz),
 4. 90(d, 1H, J=8Hz), 5. 09(s, 1H), 5. 31(d, 1H, J=10Hz), 5. 40(d, 1H, J=10Hz),
 5. 67 (d, 1H, J=7Hz), 6. 20(t, 1H, J=8Hz), 6. 34(d, 1H, J=3Hz),
 6. 38(dd, 1H, J=2Hz, 3Hz), 7. 43(s, 1H), 7. 49(t, 2H, J=8Hz), 7. 60(t, 1H, J=8Hz),
 20 8. 12(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3896, 3448, 2980, 2940, 1722, 1632, 1604, 1496 cm⁻¹

MS-FAB : 957 (MH⁺)

実施例17



25 工程 1 : 10- O- アリル-10-デアセチル-13-O-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル) バッカチンIII

実施例 13 の工程 1 で得た化合物 563 mg をアセトニトリル 50 ml に溶解し、
 ピリジン 2.5 ml 及び 48 % フッ化水素酸 7.5 ml を氷冷下に加え、室温で 2 時
 間攪拌した。濃縮後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水溶液、1 規定塩酸の順に

洗淨した。無色硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝ 4 0:1 (v/v)）で展開精製し標記化合物 415 mg を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta(\text{ppm})$:

- 5 1.15(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.76-1.82(m, 1H), 1.98(s, 3H),
2.38(s, 3H), 2.35-2.42(m, 2H), 2.54-2.62(m, 1H), 3.93(d, 1H, J=7Hz),
4.04-4.08(m, 2H), 4.13(d, 1H, J=8Hz), 4.32(d, 1H, J=8Hz),
4.86(s, 2H), 4.96(d, 1H, J=8Hz), 5.08(s, 1H), 5.23(d, 1H, J=10.5Hz),
5.32(d, 1H, J=17Hz), 5.66(d, 1H, J=7Hz), 5.91-6.00(m, 2H),
10 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.09(d, 2H, J=8Hz)

工程 2 : 10- O- アリル-10-デアセチル-7- デオキシ-7- α - フルオロ-13-O-(
2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル) バッカチンIII

- 上記工程 1 で得た化合物 320 mg を塩化メチレン 30 ml に溶解し、-78 °C に冷
却した。次いで、ジエチルアミノスルファートリフルオライド 0.040 ml を加え
15 、-78 °C で 15 分、室温で 30 分攪拌した。反応液を再び -78 °C に冷却しエチル
アミノスルファートリフルオライド 0.080 ml を加え、-78 °C で 15 分、室温で
60 分攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を水で洗淨し無水硫酸ナトリウム
で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフ
ィー（展開溶媒；クロロホルム：アセトン＝ 40:1 (v/v)）で展開精製し標記化
20 合物 185 mg を無色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta(\text{ppm})$:

- 1.14(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.71(s, 3H), 1.90(s, 3H), 2.12-2.62(m, 4H),
2.39(s, 3H), 4.07(d, 1H, J=7Hz), 4.11-4.14(m, 2H), 4.23(d, 1H, J=8Hz),
4.37(d, 1H, J=8Hz), 4.57(dd, 1H, J=5Hz, 47Hz), 4.85(s, 2H),
25 5.02(d, 1H, J=9Hz), 5.12(s, 1H), 5.22(d, 1H, J=10.5Hz), 5.31(d, 1H, J=17Hz),
5.74(d, 1H, J=7Hz), 5.90-6.00(m, 2H), 7.49(t, 2H, J=8Hz) ,
7.62(t, 1H, J=8Hz), 8.12(d, 2H, J=8Hz)

工程 3 : 10- O- アリル-10-デアセチル-7- デオキシ-7- α - フルオロバッカチ
ンIII

上記工程 2 で得た化合物 185.0 mg をメタノール：酢酸=1 : 1(v/v)の混合溶媒 20 mlに溶解し、活性亜鉛末 1 gを加え 60 °Cで 30 分攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した後、トルエンで共沸した。得られた残分を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：アセトン= 40:1 (v/v)）で展開精製し標記化合物 130 mg を無色の固体として得た。

融点：193-195 °C

¹H-NMR(CDC1₃/TMS) δ (ppm) :

10 1.06(s, 3H), 1.17(s, 3H), 1.71(s, 3H), 1.96(s, 3H), 2.12(m, 1H),
2.25-2.39(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.48-2.61(m, 1H), 4.10-4.13(m, 3H),
4.27(d, 1H, J=8Hz), 4.35(d, 1H, J=8Hz), 4.55(dd, 1H, J=4.5Hz, 47.5Hz),
4.86(br, 1H), 5.02(d, 1H, J=8Hz), 5.11(s, 1H), 5.27(d, 1H, J=10.5Hz),
5.32(d, 1H, J=17Hz), 5.72(d, 1H, J=7Hz), 5.92-6.02(m, 1H),
15 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.13(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3536, 3076, 2992, 2944, 2904, 1744, 1712, 1648, 1602 cm⁻¹

MS-FAB : 587 (MH⁺)

工程 4 : 10- O- アリル-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-
2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチ
20 ル-7- デオキシ-7- α- フルオロバッカチンIII

上記工程 3 で得た化合物および (3R, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4- フェニル-3-(トリエチルシリルオキシ) アゼチジン-2- オンを実施例 3 の工程 4 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDC1₃/TMS) δ (ppm) :

25 -0.30(s, 3H), -0.11(s, 3H), 0.74(s, 9H), 1.21(s, 3H), 1.23(s, 3H),
1.31(s, 9H), 1.75(s, 3H), 1.83(s, 3H), 2.17-2.60(m, 4H), 2.56(s, 3H),
4.05(d, 1H, J=7Hz), 4.12(d, 1H, J=5.5Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz),
4.38(d, 1H, J=8Hz), 4.53(s, 1H), 4.59(dd, 1H, J=4Hz, 47Hz),
5.04(d, 1H, J=8Hz), 5.09(d, 1H, J=2Hz), 5.21(dd, 1H, J=1.5Hz, 10.5Hz),

5. 32(dd, 1H, J=1. 5Hz, 17Hz), 5. 36(d, 1H, J=10Hz), 5. 45(d, 1H, J=10Hz),
 5. 78(d, 1H, J=7Hz), 5. 91-6. 00(m, 1H), 6. 32(t, 1H, J=8Hz), 7. 28-7. 40(m, 5H),
 7. 50(t, 2H, J=8Hz), 7. 59(t, 1H, J=8Hz), 8. 15(d, 2H, J=8Hz)

工程 5 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチル
 5 ジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-7- デオキシ
 -7- α -フルオロ-10-O-(2-チオモルホリノエチル) バッカチンIII

上記工程 4 で得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ、次いで、実施
 例 2 の工程 2 と同様にモルホリンの代わりにチオモルホリンを用い反応させ標記
 化合物を無色の非晶質固体として得た。

10 ¹H-NMR(CDCI₃/TMS) δ (ppm) :

-0. 32(s, 3H), -0. 11(s, 3H), 0. 74(s, 9H), 1. 18(s, 3H), 1. 22(s, 3H),
 1. 31(s, 9H), 1. 74(s, 3H), 1. 85(s, 3H), 2. 12-2. 59(m, 4H), 2. 56(s, 3H),
 2. 67-2. 72(m, 6H), 2. 82-2. 85(m, 4H), 3. 62-3. 70(m, 2H), 4. 04(d, 1H, J=7Hz),
 4. 30(d, 1H, J=8Hz), 4. 37(d, 1H, J=8Hz), 4. 52(s, 1H), 4. 59(dd, 1H, J=4Hz, 47Hz),
 15 5. 03(d, 1H, J=8Hz), 5. 08(s, 1H), 5. 35(d, 1H, J=10Hz), 5. 48(d, 1H, J=10Hz),
 5. 77(d, 1H, J=7Hz), 6. 31(t, 1H, J=8Hz), 7. 28-7. 40(m, 5H),
 7. 50(t, 2H, J=8Hz), 7. 60(t, 1H, J=8Hz), 8. 14(d, 2H, J=8Hz)

工程 6 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ
 -3- フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-7- デオキシ-7- α -フルオロ-10-
 20 O-(2-チオモルホリノエチル) バッカチンIII

上記工程 5 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を無
 色の固体として得た。

融点 : 142-146 °C

¹H-NMR(CDCI₃/TMS) δ (ppm) :

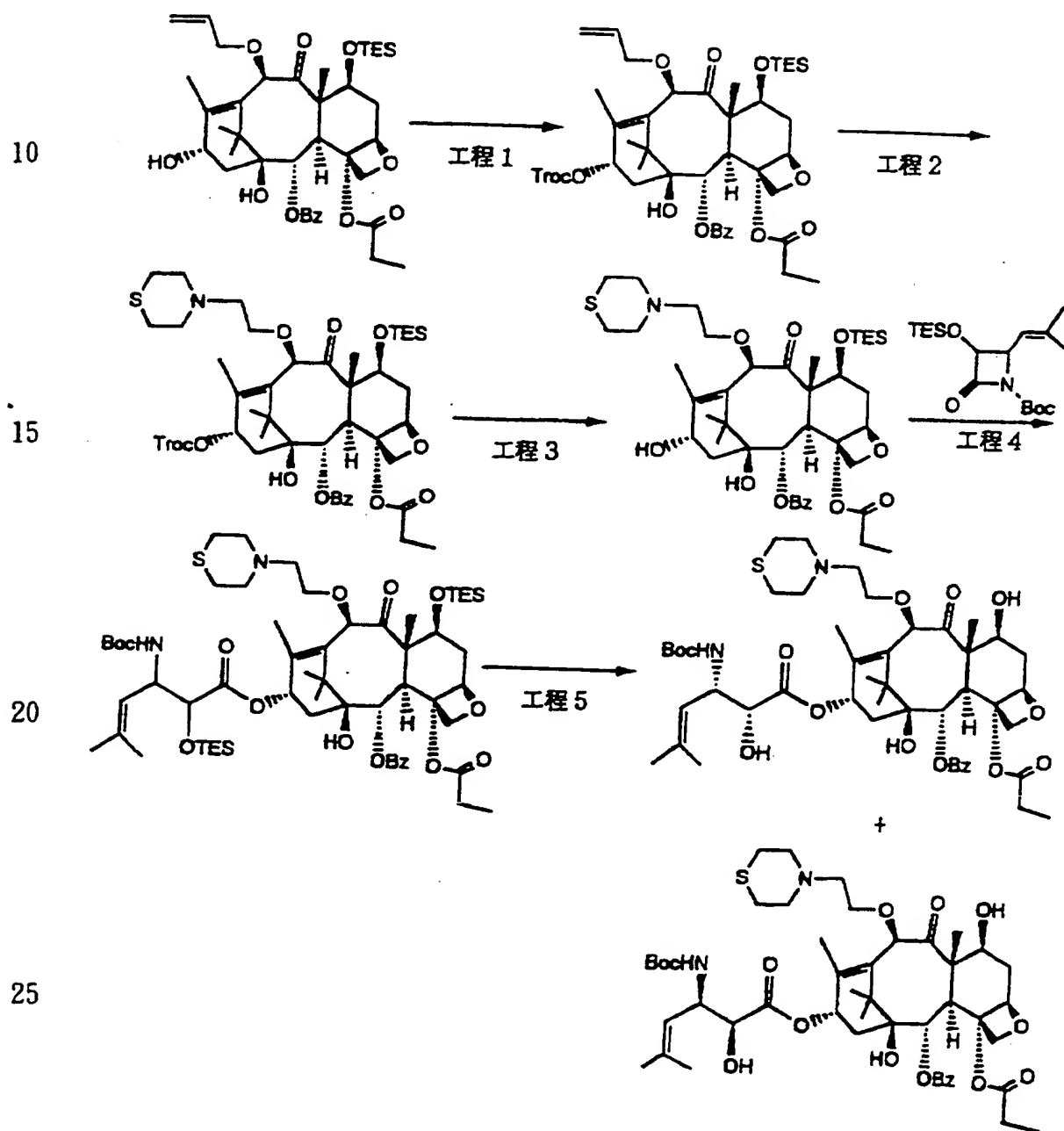
25 1. 17(s, 3H), 1. 20(s, 3H), 1. 34(s, 9H), 1. 72(s, 3H), 1. 80(s, 3H),
 2. 15-2. 60(m, 4H), 2. 38(s, 3H), 2. 66-2. 72(m, 6H), 2. 79-2. 84(m, 4H),
 3. 59-3. 72(m, 2H), 4. 02(d, 1H, J=7Hz), 4. 27(d, 1H, J=8Hz), 4. 35(d, 1H, J=8Hz),
 4. 62(s, 1H), 4. 56(dd, 1H, J=4Hz, 47Hz), 5. 00(d, 1H, J=8Hz), 5. 07(s, 1H),
 5. 30(d, 1H, J=10Hz), 5. 40(d, 1H, J=10Hz), 5. 75(d, 1H, J=7Hz),

6. 23(t, 1H, J=8Hz), 7. 32-7. 39(m, 5H), 7. 50(t, 2H, J=8Hz), 7. 61(t, 1H, J=8Hz),
8. 13(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3452, 3068, 2940, 2816, 1742, 1714, 1604, 1586 cm^{-1}

MS-FAB : 939 (MH^+)

5 实施例18



工程 1 : 10- O- アリル-4, 10-ジデアセチル-4- O- プロピオニル-13- O-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-7- O- トリエチルシリルバッカチンIII

実施例 3 の工程 3 で得た化合物を実施例 1 3 の工程 1 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

0.50-0.64(m, 6H), 0.95(t, 9H, J=8Hz), 1.16(s, 3H), 1.23(s, 3H),
1.33(t, 3H, J=7Hz), 1.67(s, 3H), 1.85-1.91(m, 1H), 1.99(s, 3H),
2.30-2.41(m, 2H), 2.46-2.54(m, 1H), 2.64-2.76(m, 2H), 3.87(d, 1H, J=7Hz),
4.10-4.14(m, 2H), 4.13(d, 1H, J=8Hz), 4.32(d, 1H, J=8Hz),

10 4.45(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.84 and 4.88(各 d, 各 1H, J=12Hz),
4.89(d, 1H, J=8Hz), 5.02(s, 1H), 5.21(dd, 1H, J=1.5Hz, 10Hz),
5.30(dd, 1H, J=1.5Hz, 17Hz), 5.64(d, 1H, J=7Hz), 5.94-6.02(m, 1H),
6.05(t, 1H, J=8Hz), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

15 工程 2 : 4, 10- ジデアセチル-4- O- プロピオニル-10- O-(2-チオモルホリノエチル)-13- O-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-7- O- トリエチルシリルバッカチンIII

上記工程 1 で得た化合物を実施例 1 3 の工程 2 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

20 0.52-0.64(m, 6H), 0.96(t, 9H, J=8Hz), 1.14(s, 3H), 1.20(s, 3H),
1.33(t, 3H, J=7Hz), 1.67(s, 3H), 1.85-1.91(m, 1H), 2.00(s, 3H),
2.33-2.40(m, 2H), 2.46-2.53(m, 1H), 2.67-2.76(m, 8H), 2.83(m, 4H),
3.48-3.66(m, 2H), 3.85(d, 1H, J=7Hz), 4.13(d, 1H, J=8Hz), 4.15(s, 1H),
4.32(d, 1H, J=8Hz), 4.45(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),

25 4.83 及び 4.88(各 d, 各 1H, J=12Hz), 4.87(d, 1H, J=8Hz), 4.96(s, 1H),
5.63(d, 1H, J=7Hz), 6.04(t, 1H, J=8Hz), 7.47(t, 2H, J=8Hz),
7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

工程 3 : 4, 10- ジデアセチル-4- O- プロピオニル-10- O-(2-チオモルホリノエチル)-7- O- トリエチルシリルバッカチンIII

上記工程 2 で得た化合物を実施例 1 3 の工程 3 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

0.50-0.65(m, 6H), 0.96(t, 9H, $J=8\text{Hz}$), 1.05(s, 3H), 1.17(s, 3H),
 5 1.24(t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.66(s, 3H), 1.85-1.91(m, 1H), 2.07(s, 3H),
 2.24(d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 2.46-2.55(m, 2H), 2.57-2.64(m, 2H), 2.66-2.74(m, 6H),
 2.84-2.89(m, 4H), 3.55-3.67(m, 2H), 3.87(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.14(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 4.29(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.44(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$), 4.86(br, 1H),
 4.91(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.98(s, 1H), 5.60(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7.46(t, 2H, $J=8\text{Hz}$),
 10 7.59(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.11(d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

工程 4 : 13- O-[(2, 3- スレオ)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メチル
 -2-(トリエチルシリルオキシ)-4-ヘキセノイル]-4, 10- ジデアセチル-4- O- プ
 ロピオニル-10-O-(2-チオモルホリノエチル)-7-O- トリエチルシリルバッカチ
 ンIII

15 上記工程 3 で得た化合物および (3, 4 - シス)-1-tert- ブトキシカルボニル-4
 - イソブテニル-3-(トリエチルシリルオキシ) アゼチジン-2- オンを実施例 3 の
 工程 4 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

0.53-0.70(m, 12H), 0.93-1.03(m, 18H), 1.19(s, 6H), 1.26-1.32(m, 3H),
 20 1.35 and 1.39(各 s, トータル 9H), 1.67(s, 3H), 1.77(s, 3H), 1.81(s, 3H),
 1.86 and 1.89(各 s, トータル 3H), 2.12(m, 2H), 2.34-2.47(m, 3H),
 2.65-2.70(m, 6H), 2.83(m, 4H), 3.56-3.60(m, 2H),
 3.80 and 3.84(各 d, トータル 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.18-4.31(m, 3H), 4.41(m, 1H),
 4.75 and 5.02(各 br, トータル 1H), 4.85(m, 2H),
 25 4.92 and 4.97(各 s, トータル 1H), 5.26 and 5.31(各 d, トータル 1H, $J=10\text{Hz}$),
 5.64-5.66(m, 1H), 6.11(m, 1H), 7.42-7.60(m, 3H),
 8.06 and 8.11(各 d, トータル 2H, $J=8\text{Hz}$)

工程 5 : 13- O-[(2S, 3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ
 -5- メチル-4- ヘキセノイル]-4, 10- ジデアセチル-4- O- プロピオニル-10-O

-(2-チオモルホリノエチル) バッカチンIII および 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-5-メチル-4-ヘキセノイル]-4, 10-ジデアセチル-4-O-プロピオニル-10-O-(2-チオモルホリノエチル) バッカチンIII

- 5 上記工程 4 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物をそれぞれ無色の固体として得た。

(2S, 3R) 体

融点 : 142-145 °C

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 10 1. 18(s, 6H), 1. 28(t, 3H, J=7Hz), 1. 39(s, 9H), 1. 68(s, 3H), 1. 79(s, 3H),
1. 82(s, 3H), 2. 00(m, 1H), 2. 11-2. 16(m, 2H), 2. 15(s, 3H), 2. 38-2. 62(m, 3H),
2. 67-2. 73(m, 6H), 2. 79-2. 87(m, 4H), 3. 63-3. 65(m, 1H), 3. 76-3. 79(m, 1H),
3. 89(d, 1H, J=7Hz), 4. 08(s, 1H), 4. 16(d, 1H, J=8Hz), 4. 29(d, 1H, J=8Hz),
4. 30(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 78(s, 1H), 4. 76-4. 80(m, 1H), 4. 90(d, 1H, J=8Hz),
15 5. 07(s, 1H), 5. 29(d, 1H, J=7Hz), 5. 66(d, 1H, J=7Hz), 6. 01(t, 1H, J=8Hz),
7. 46(t, 2H, J=8Hz), 7. 61(t, 1H, J=8Hz), 8. 05(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3460, 2980, 2940, 2824, 2352, 1722, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 929 (MH⁺)

(2R, 3S) 体

- 20 融点 : 146-149 °C

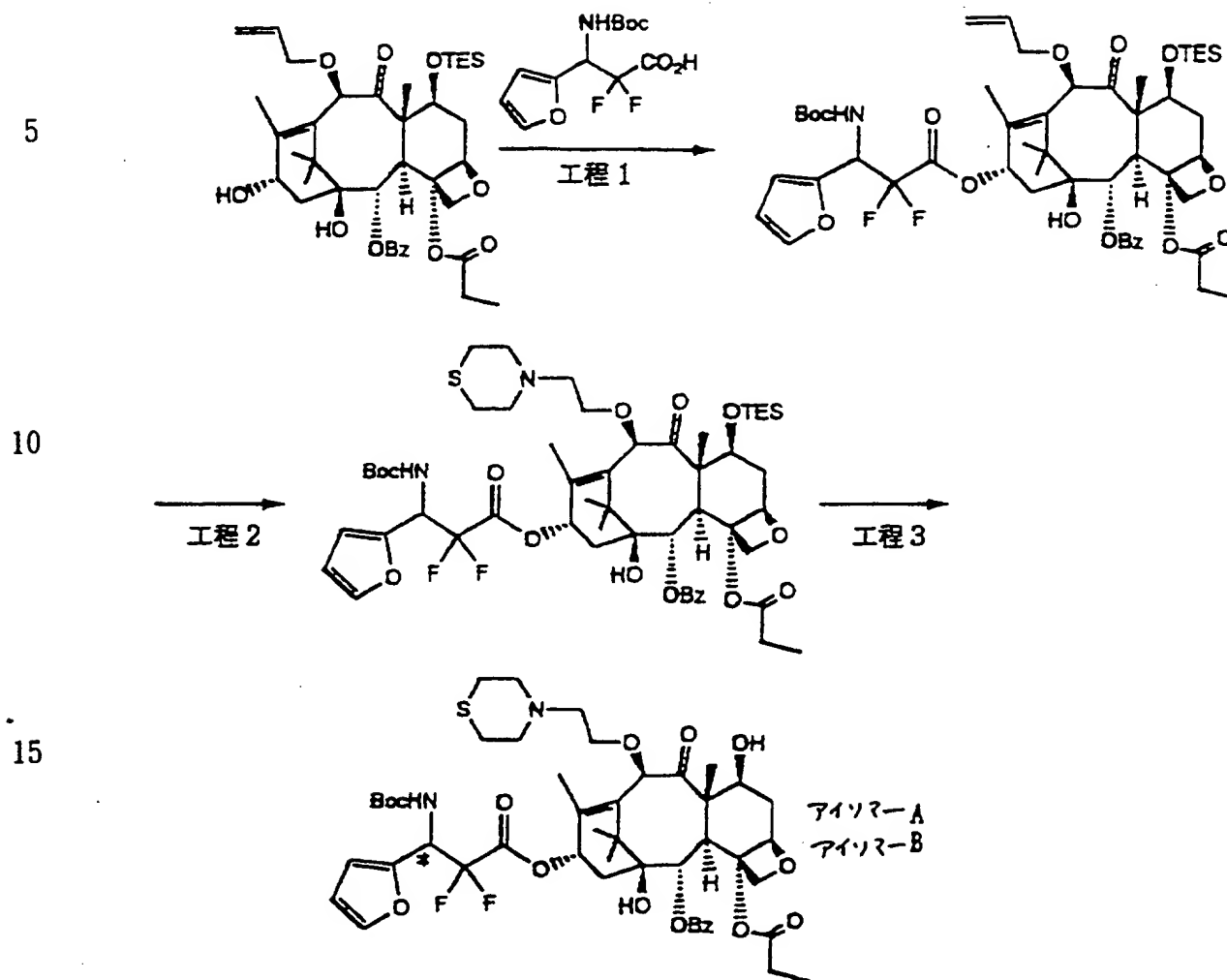
¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 19(s, 3H), 1. 20(s, 3H), 1. 27(t, 3H, J=7Hz), 1. 35(s, 9H), 1. 67(s, 3H),
1. 78(s, 6H), 1. 84(m, 1H), 1. 93(s, 3H), 2. 35-2. 37(m, 2H), 2. 53-2. 71(m, 9H),
2. 79-2. 89(m, 4H), 3. 63-3. 66(m, 1H), 3. 72-3. 76(m, 1H), 3. 86(d, 1H, J=7Hz),
25 4. 16(s, 1H), 4. 17(d, 1H, J=8Hz), 4. 27(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
4. 31(d, 1H, J=8Hz), 4. 70-4. 79(m, 2H), 4. 91(d, 1H, J=8Hz), 5. 06(s, 1H),
5. 36(d, 1H, J=7Hz), 5. 67(d, 1H, J=7Hz), 6. 14(t, 1H, J=8Hz),
7. 46(t, 2H, J=8Hz), 7. 60(t, 1H, J=8Hz), 8. 11(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3464, 3068, 2980, 2940, 2820, 1716, 1604, 1584 cm⁻¹

MS-FAB : 929 (MH⁺)

実施例19



工程1 : 10- O- アリル-13- O-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジフルオロ-3-(2-フリル) プロピオニル]-4, 10- ジデアセチル-4- O- プロピオニル-7- O- トリエチルシリルバッカチンIII (アイソマーA、アイソマーB)

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジフルオロ-3-(2-フリル) プロピオン酸 245 mg および 2,2'-ジピリジルカーボネート 182 mg をトルエン 6 ml に溶解し室温で10分攪拌した。次いで、実施例3の工程3で得た化合物 100 mg および 4-ジメチルアミノピリジン 17 mgを加え、70℃で一晩加熱攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 ; エチル : ヘキサン = 1:1 (

v/v)) で 2 回展開することにより精製し 2 つのアイソマー A (低極性化合物) 56.3 mg およびアイソマー B (高極性化合物) 51.0 mg をそれぞれ得た。

アイソマー A

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 5 0.51-0.64(m, 6H), 0.95(t, 9H, J=8Hz), 1.21(s, 3H), 1.24(s, 3H),
1.31(t, 3H, J=7Hz), 1.42(s, 9H), 1.68(s, 3H), 1.87(s, 3H), 1.85-1.92(m, 1H),
2.25-2.27(m, 2H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.59-2.61(m, 2H), 3.79(d, 1H, J=7Hz),
3.99-4.07(m, 2H), 4.15(d, 1H, J=8Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz),
4.41(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.87(d, 1H, J=8Hz), 4.96(s, 1H),
10 5.19(d, 1H, J=9Hz), 5.29(dd, 1H, J=1.5Hz, 17Hz), 5.38(d, 1H, J=10Hz),
5.62(m, 1H), 5.66(d, 1H, J=7Hz), 5.92-6.02(m, 1H), 6.27(t, 1H, J=8Hz),
6.40-6.44(m, 2H), 7.45-7.50(m, 3H), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8Hz)

アイソマー B

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 15 0.51-0.64(m, 6H), 0.95(t, 9H, J=8Hz), 1.21(s, 3H), 1.24(s, 3H),
1.29(t, 3H, J=7Hz), 1.45(s, 9H), 1.68(s, 3H), 1.90(s, 3H), 1.87-1.93(m, 1H),
2.26(d, 2H, J=9Hz), 2.45-2.60(m, 3H), 3.79(d, 1H, J=7Hz), 3.99-4.09(m, 2H),
4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz), 4.41(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
4.87(d, 1H, J=8Hz), 4.97(s, 1H), 5.19(dd, 1H, J=1.5Hz, 10.5Hz),
20 5.29(dd, 1H, J=1.5Hz, 17Hz), 5.38(d, 1H, J=10Hz), 5.60(m, 1H),
5.66(d, 1H, J=7Hz), 5.93-6.03(m, 1H), 6.23(t, 1H, J=8Hz), 6.39-6.45(m, 2H),
7.43(d, 1H, J=1.5Hz), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz),
8.09(d, 2H, J=8Hz)

- 工程 2 : 13- O-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジフルオロ-3-(2-フ
25 リル) プロピオニル]-4,10- ジデアセチル-4- O- プロピオニル-10-O-(2-チオ
モルホリノエチル)-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII (アイソマー A, ア
イソマー B)

上記工程 1 でそれぞれ得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ、次いで、実施例 2 の工程 2 と同様にモルホリンの代わりにチオモルホリンを用い反応

させ標記化合物（アイソマーA、アイソマーB）をそれぞれ非晶質固体として得た。

アイソマーA

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 5 0.49-0.64(m, 6H), 0.96(t, 9H, J=8Hz), 1.20(s, 6H), 1.30(t, 3H, J=7Hz),
1.42(s, 9H), 1.67(s, 3H), 1.87(s, 3H), 1.89-1.93(m, 1H), 2.24-2.30(m, 2H),
2.44-2.52(m, 1H), 2.59-2.61(m, 2H), 2.66-2.73(m, 8H), 2.83-2.95(m, 4H),
3.48-3.65(m, 2H), 3.78(d, 1H, J=7Hz), 4.15(d, 1H, J=8Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz),
4.42(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.87(d, 1H, J=8Hz), 4.91(s, 1H),
10 5.36(d, 1H, J=10Hz), 5.55-5.63(m, 1H), 5.65(d, 1H, J=7Hz),
6.25(t, 1H, J=8Hz), 6.40-6.43(m, 2H), 7.45-7.49(m, 3H), 7.61(t, 1H, J=8Hz),
8.10(d, 2H, J=8Hz)

アイソマーB

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 15 0.49-0.64(m, 6H), 0.96(t, 9H, J=8Hz), 1.19(s, 3H), 1.20(s, 3H),
1.29(t, 3H, J=7Hz), 1.45(s, 9H), 1.67(s, 3H), 1.90(s, 3H), 1.87-1.91(m, 1H),
2.25(d, 2H, J=9Hz), 2.44-2.61(m, 3H), 2.66-2.73(m, 8H), 2.83-2.85(m, 4H),
3.48-3.65(m, 2H), 3.78(d, 1H, J=7Hz), 4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz),
4.43(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.87(d, 1H, J=8Hz), 4.92(s, 1H),
20 5.37(d, 1H, J=10Hz), 5.58-5.61(m, 1H), 5.65(d, 1H, J=7Hz),
6.21(t, 1H, J=8Hz), 6.39-6.44(m, 2H), 7.43-7.50(m, 3H), 7.61(t, 1H, J=8Hz),
8.09(d, 2H, J=8Hz)

- 工程3 : 13- O-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジフルオロ-3-(2-フ
リル) プロピオニル]-4,10- ジデアセチル-4- O- プロピオニル-10-O-(2-チオ
25 モルホリノエチル) バッカチンIII (アイソマーA、アイソマーB)

上記工程2でそれぞれ得た化合物を実施例3の工程7と同様に反応させ標記化合物（アイソマーA、アイソマーB）をそれぞれ無色の固体として得た。

アイソマーA

融点 : 136-139 °C

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 19(s, 3H), 1. 21(s, 3H), 1. 29(t, 3H, J=7Hz), 1. 41(s, 9H), 1. 67(s, 3H),
1. 87(s, 3H), 1. 81-1. 84 (m, 1H), 2. 21-2. 32(m, 2H), 2. 54-2. 62(m, 3H),
2. 66-2. 71 (m, 8H), 2. 78-2. 90(m, 4H), 3. 60-3. 65 (m, 1H), 3. 71-3. 79(m, 1H),
5 3. 84(d, 1H, J=7Hz), 4. 13(d, 1H, J=8Hz), 4. 28(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
4. 31(d, 1H, J=8Hz), 4. 89(d, 1H, J=8Hz), 5. 02(s, 1H), 5. 36(d, 1H, J=10Hz),
5. 57-5. 63(m, 1H), 5. 67(d, 1H, J=7Hz), 6. 25(t, 1H, J=8Hz), 6. 40-6. 43(m, 2H),
7. 45-7. 50(m, 3H), 7. 61(t, 1H, J=8Hz), 8. 10(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3464, 2984, 2944, 2816, 1768, 1724, 1604, 1500 cm⁻¹

10 MS-FAB : 961 (MH⁺)

アイソマー B

融点 : 138-142 °C

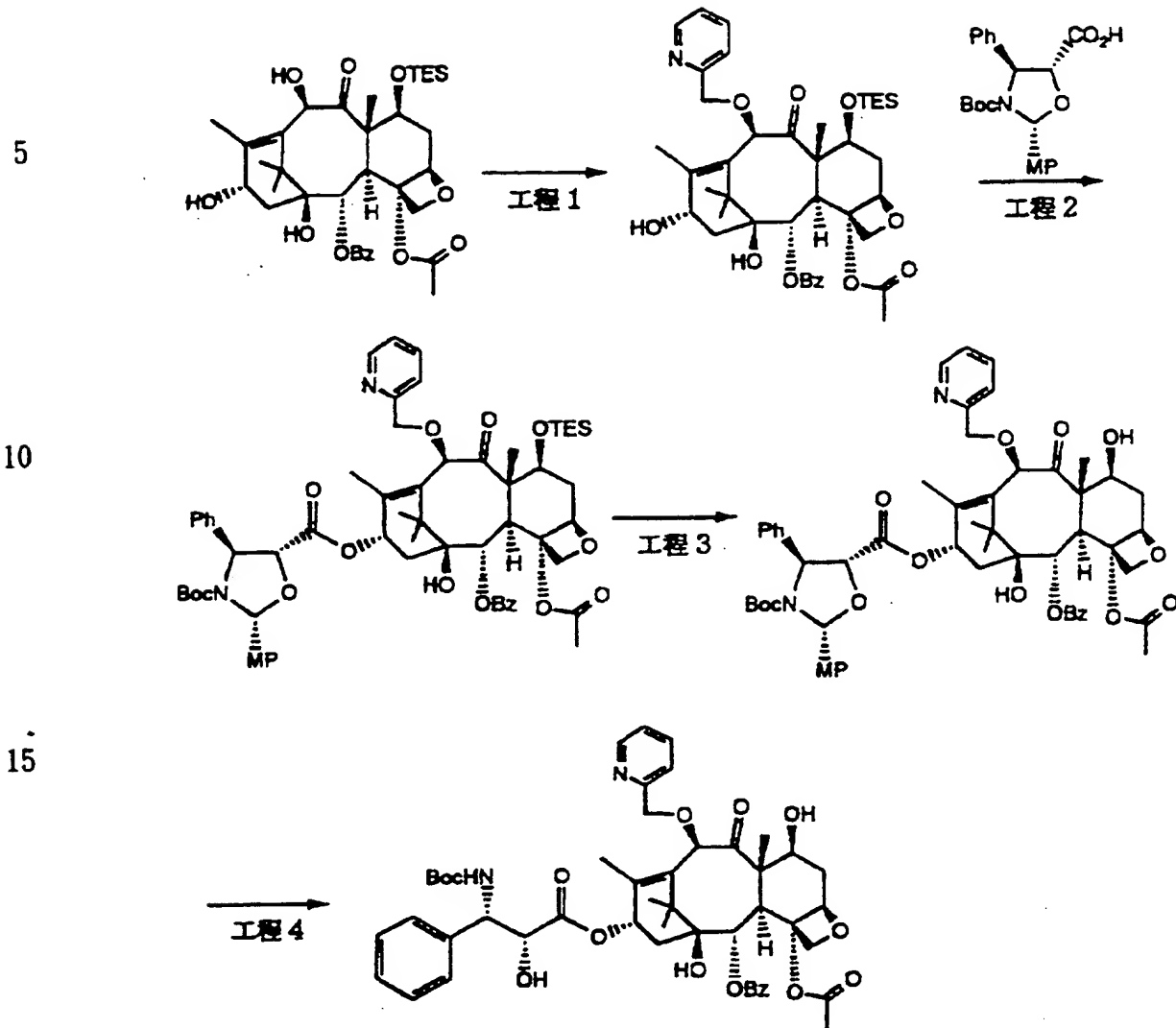
¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 19(s, 3H), 1. 20(s, 3H), 1. 27(t, 3H, J=7Hz), 1. 45(s, 9H), 1. 67(s, 3H),
15 1. 90(s, 3H), 1. 77-1. 84 (m, 1H), 2. 25(d, 2H, J=9Hz), 2. 50-2. 61(m, 3H),
2. 66-2. 72 (m, 8H), 2. 77-2. 89(m, 4H), 3. 60-3. 65 (m, 1H), 3. 74-3. 79(m, 1H),
3. 82(d, 1H, J=7Hz), 4. 15(d, 1H, J=8Hz), 4. 31(d, 1H, J=8Hz),
4. 27(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 89(d, 1H, J=8Hz), 5. 03(s, 1H),
5. 37(d, 1H, J=10Hz), 5. 55-5. 61(m, 1H), 5. 67(d, 1H, J=7Hz),
20 6. 19(t, 1H, J=8Hz), 6. 39-6. 43(m, 2H), 7. 43(d, 1H, J=1. 5Hz),
7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 62(t, 1H, J=8Hz), 8. 09(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3464, 2980, 2944, 2820, 1766, 1722, 1604, 1500 cm⁻¹

MS-FAB : 961 (MH⁺)

実施例20



工程 1 : 10- デアセチル-10-O-(2-ピリジルメチル)-7-O- トリエチルシリルバ
ッカチンIII

7-O- トリエチルシリルバッカチンIII 100 mgをテトラヒドロフラン 4 ml に
25 溶解し、-78 °Cに冷却した。次いで、n-ブチルリチウム (1.61 Mヘキサン溶液
) 0.378 ml を滴下した。15分後、2-ピリジルメチルブロマイド臭酸塩 57.7
mgをジメチルスルホキシド 1 ml に溶かした溶液を滴下し、0 °Cに昇温し1時
間攪拌した。飽和重曹水溶液を加え酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾
燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー

(展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝ 20:1 (v/v)) で展開精製し標記化合物 25.1 mgを無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 0.47-0.61(m, 6H), 0.92(t, 9H, $J=8\text{Hz}$), 1.06(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.70(s, 3H),
 5 1.86-1.93(m, 1H), 2.09(s, 3H), 2.21-2.33(m, 2H), 2.28(s, 3H),
 2.46-2.54(m, 1H), 3.91(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.16(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 4.45(dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 10Hz), 4.71(AB タイプ d, 各 1H, $J=13\text{Hz}$), 4.88(br, 1H),
 4.96(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5.22(s, 1H), 5.64(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7.18-7.21(m, 1H),
 7.47(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.60(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.72-7.76(m, 2H), 8.10-8.12(m, 2H),
 10 8.50(d, 1H, $J=5\text{Hz}$)

工程 2 : 13- O-[(2R,3S)-N-(tert- ブトキシカルボニル)-2,3-N, O-(4-メトキシベンジリデン)-3-フェニルイソセリニル]-10- デアセチル-10-O-(2-ピリジルメチル)-7-O- トリエチルシリルバックチンIII

- (4S,5R)-3-tert- ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾリジン-5- カルボン酸 80.0 mgを酢酸エチル 2 ml に溶解しジシクロヘキシルカルボジイミド 49.5 mgを加え室温で15分攪拌した。次いで、上記工程1で得た化合物 50.0 mgおよび 2- ジメチルアミノピリジンを加え1時間攪拌した。不溶物を濾去した後、母液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝ 40:1 (v/v)) で展開精製し標記化合物 65.1 mgを無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 0.45-0.55(m, 6H), 0.89(t, 9H, $J=8\text{Hz}$), 1.05(s, 9H), 1.19(s, 3H), 1.25(s, 3H),
 1.58(br, 3H), 1.65(s, 3H), 1.84(br, 3H), 1.87-1.91(m, 1H),
 25 2.05-2.17(m, 2H), 2.41-2.45(m, 1H), 3.72(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 3.77(s, 3H),
 4.09(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.22(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.33(dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 10Hz),
 4.56(d, 1H, $J=5\text{Hz}$), 4.65(AB タイプ d, 各 1H, $J=14\text{Hz}$), 4.84(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 5.08(s, 1H), 5.40(br, 1H), 5.63(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.15(br, 1H), 6.40(br, 1H),
 6.93(d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.17-7.21(m, 1H), 7.41-7.50(m, 9H), 7.60-7.64(m, 2H),

7. 69-7. 73(m, 1H), 8. 03(d, 2H, J=8Hz), 8. 51(d, 1H, J=4. 5Hz)

工程 3 : 13- O-[(2R, 3S)-N-(tert- ブトキシカルボニル)-2, 3-N, O-(4-メトキシベンジリデン)-3-フェニルイソセリニル]-10- デアセチル-10-O-(2-ピリジルメチル) バッカチンIII

- 5 上記工程 2 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0. 81(br, 3H), 1. 03(s, 9H), 1. 18(s, 3H), 1. 20(s, 3H), 1. 66(s, 3H),
1. 74(br, 3H), 1. 86-1. 94(m, 1H), 1. 97-2. 15(m, 2H), 2. 45-2. 52(m, 1H),
10 3. 59(d, 1H, J=7Hz), 3. 82(s, 3H), 4. 10(d, 1H, J=8Hz),
4. 16(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 21(d, 1H, J=8Hz), 4. 50(s, 1H),
4. 75(d, 1H, J=13Hz), 4. 87(d, 1H, J=13Hz), 4. 88(d, 1H, J=8Hz), 5. 03(s, 1H),
5. 35(br, 1H), 5. 60(d, 1H, J=7Hz), 6. 04(br, 1H), 6. 35(br, 1H),
6. 86(d, 2H, J=8Hz), 7. 29-7. 39(m, 8H), 7. 47(t, 2H, J=8Hz), 7. 54-7. 61(m, 2H),
15 7. 82(t, 1H, J=8Hz), 8. 01(d, 2H, J=8Hz), 8. 48(d, 1H, J=4. 5Hz)

工程 4 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ハイドロキシ-3- フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-10-O-(2-ピリジルメチル) バッカチンIII

- 上記工程 3 で得た化合物 34. 1 mg をメタノール 4 ml に溶解し、室温下トシル
20 酸 16. 2 mg を加え、2 時間攪拌した。飽和重曹水溶液で希釈し酢酸エチル抽出、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル
薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 20:1 (v/v)
) で展開精製後 1, 4- ジオキサンより凍結乾燥し標記化合物 28. 3 mg を白色固体
として得た。

- 25 融点 : 152-157 °C

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 15(s, 3H), 1. 20(s, 3H), 1. 25(s, 3H), 1. 32(s, 9H), 1. 73(s, 3H),
1. 92-1. 99(m, 1H), 2. 21(d, 2H, J=8Hz), 2. 32(s, 3H), 2. 50-2. 58(m, 1H),
3. 71(d, 1H, J=7Hz), 4. 19(d, 1H, J=8Hz), 4. 25(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),

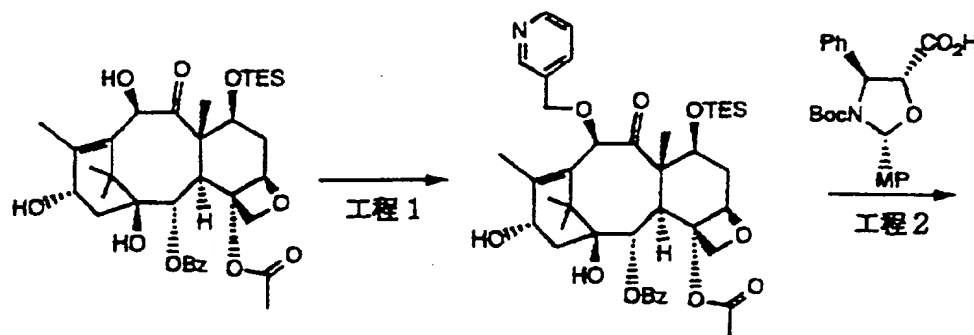
4. 29(d, 1H, J=8Hz), 4. 52(s, 1H), 4. 89(d, 1H, J=12Hz), 4. 92(d, 1H, J=12Hz),
 4. 95(d, 1H, J=8Hz), 5. 18(s, 1H), 5. 21(d, 1H, J=10Hz), 5. 36(d, 1H, J=10Hz),
 5. 66(d, 1H, J=7Hz), 6. 12(t, 1H, J=8Hz), 7. 29-7. 39(m, 6H), 7. 48(t, 2H, J=8Hz),
 7. 59(d, 2H, J=7Hz), 7. 81(t, 1H, J=8Hz), 8. 09(d, 2H, J=8Hz), 8. 51(d, 1H, J=5Hz)

5 IR (KBr) : 3452, 3068, 2980, 2940, 2504, 1722, 1600 cm^{-1}

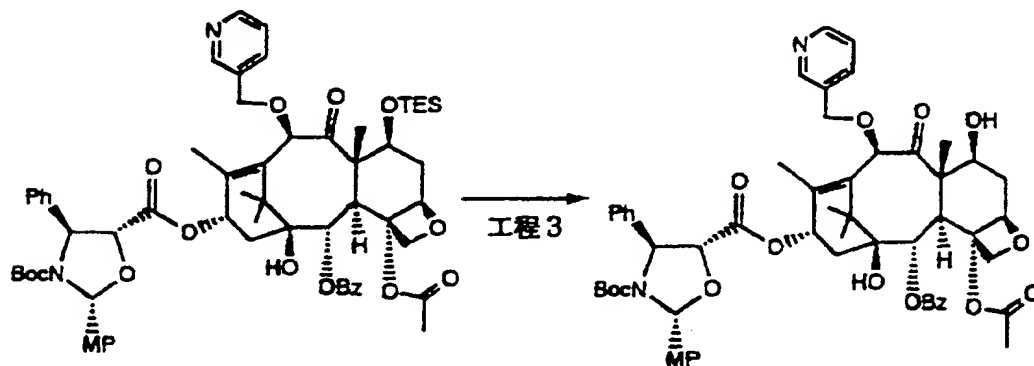
MS-FAB : 899 (MH^+)

実施例21

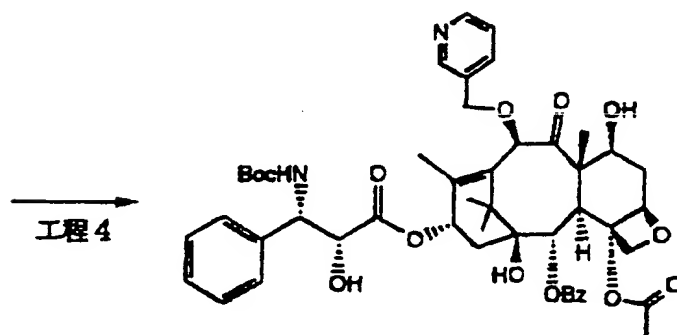
10



15



20



25

工程 1 : 10- デアセチル-10-O-(3-ピリジルメチル)-7-O- トリエチルシリルバ
 ッカチンIII

実施例 20 の工程 1 と同様に 2- ピリジルメチルブロマイド臭酸塩の代わりに 3-ピリジルメチルブロマイド臭酸塩を用い反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 5 0.49-0.63(m, 6H), 0.95(t, 9H, $J=8\text{Hz}$), 1.07(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.69(s, 3H),
1.82-1.93(m, 1H), 2.07(s, 3H), 2.25-2.31(m, 2H), 2.29(s, 3H),
2.44-2.55(m, 1H), 3.89(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.16(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
4.46(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$), 4.55(d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 4.68(d, 1H, $J=12\text{Hz}$),
4.91(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.97(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5.13(s, 1H), 5.63(d, 1H, $J=7\text{Hz}$),
10 7.29-7.33(m, 1H), 7.47(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.60(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.83(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
8.11(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 8.53-8.59(m, 2H)

工程 2 : 13- O-[(2R, 3S)-N-(tert- ブトキシカルボニル)-2, 3-N, O-(4-メトキシベンジリデン)-3-フェニルイソセリニル]-10- デアセチル-10-O-(3-ピリジルメチル)-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII

- 15 上記工程 1 で得た化合物を実施例 20 の工程 2 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 0.45-0.59(m, 6H), 0.93(t, 9H, $J=8\text{Hz}$), 1.06(s, 9H), 1.19(s, 3H), 1.21(s, 3H),
1.56(br, 3H), 1.64(s, 3H), 1.85(br, 3H), 1.86-1.92(m, 1H),
20 2.04-2.24(m, 2H), 2.39-2.47(m, 1H), 3.70(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 3.77(s, 3H),
4.08(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.22(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.35(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$),
4.48(d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 4.56(d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 4.57(s, 1H), 4.84(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
4.98(s, 1H), 5.42(br, 1H), 5.61(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.12(br, 1H), 6.39(br, 1H),
6.93(d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.29-7.32(m, 1H), 7.38-7.50(m, 9H), 7.62(t, 1H, $J=8\text{Hz}$),
25 7.78(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.02(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 8.54-8.59(m, 2H)

工程 3 : 13- O-[(2R, 3S)-N-(tert- ブトキシカルボニル)-2, 3-N, O-(4-メトキシベンジリデン)-3-フェニルイソセリニル]-10- デアセチル-10-O-(3-ピリジルメチル) バッカチンIII

上記工程 2 で得た化合物を実施例 20 の工程 3 と同様に反応させ標記化合物を

無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

1. 05(s, 9H), 1. 19(s, 3H), 1. 21(s, 3H), 1. 34(s, 3H), 1. 65(s, 3H),
 1. 73(br, 4H), 2. 03-2. 22(m, 2H), 2. 46-2. 53(m, 1H), 3. 71(d, 1H, $J=7\text{Hz}$),
 5 3. 80(s, 3H), 4. 09(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4. 15(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$),
 4. 21(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4. 55(s, 1H), 4. 56(d, 1H, $J=13\text{Hz}$), 4. 73(d, 1H, $J=13\text{Hz}$),
 4. 85(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4. 93(s, 1H), 5. 39(br, 1H), 5. 62(d, 1H, $J=7\text{Hz}$),
 6. 09(br, 1H), 6. 36(br, 1H), 6. 93(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7. 30(dd, 2H, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$),
 7. 37-7. 44(m, 6H), 7. 48(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7. 62(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7. 77(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 10 8. 00-8. 03(m, 2H), 8. 52(dd, 1H, $J=1.5\text{Hz}, 5\text{Hz}$), 8. 57(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$)

工程 4 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ
 -3- フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-10- O-(3-ピリジルメチル) バッ
 カチンIII

- 15 上記工程 3 で得た化合物を実施例 20 の工程 4 と同様に反応させ標記化合物を
 無色の固体として得た。

融点 : 158-163 °C

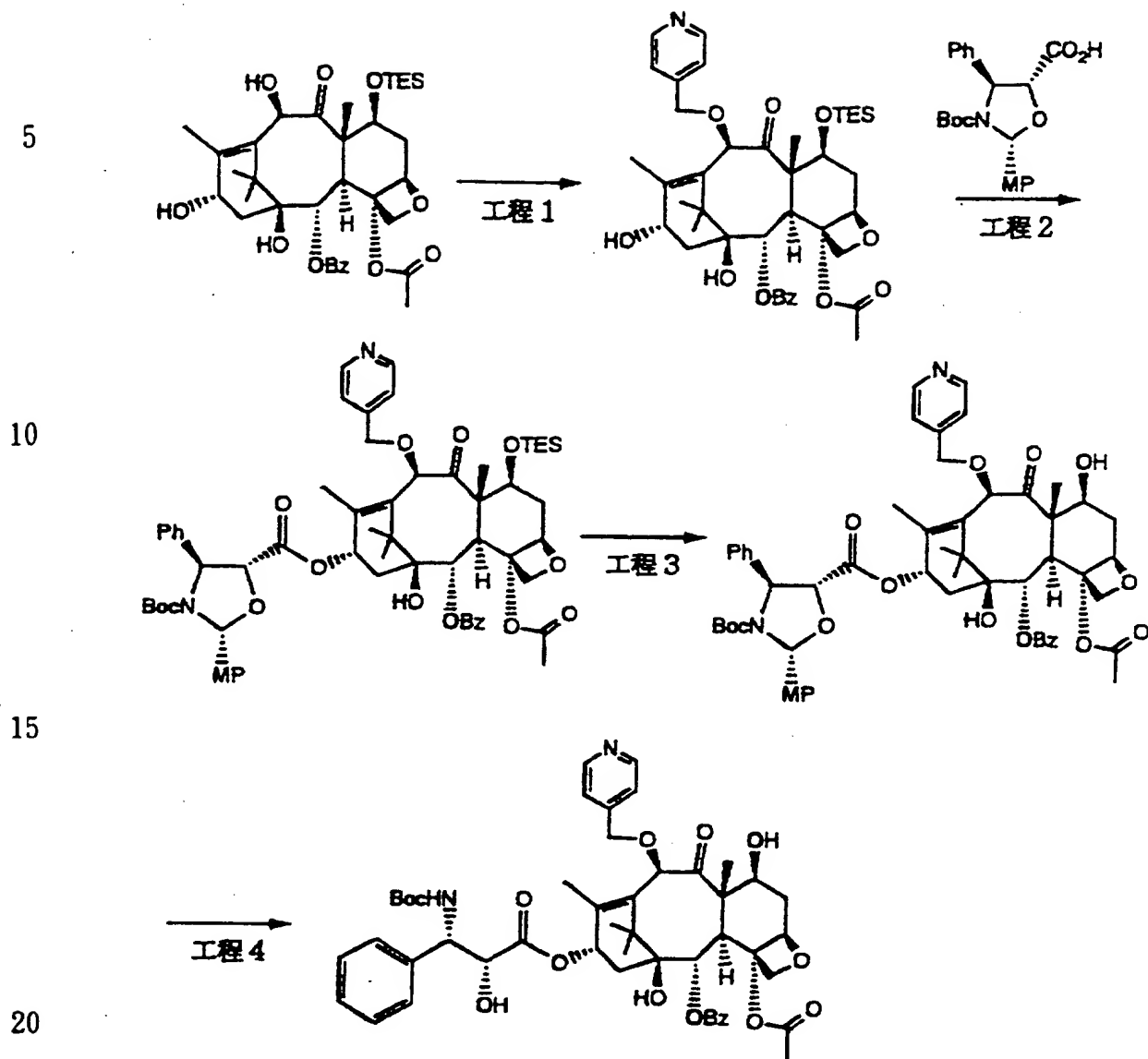
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

1. 22(s, 3H), 1. 25(s, 3H), 1. 34(s, 9H), 1. 61(s, 3H), 1. 71(s, 3H),
 1. 81-1. 87(m, 1H), 2. 26(m, 2H), 2. 34(s, 3H), 2. 51-2. 55(m, 1H),
 20 3. 81(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4. 17(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4. 21(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$),
 4. 30(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4. 59(d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 4. 60(s, 1H), 4. 77(d, 1H, $J=12\text{Hz}$),
 4. 93(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5. 03(s, 1H), 5. 25(d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 5. 45(d, 1H, $J=10\text{Hz}$),
 5. 68(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6. 20(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7. 28-7. 39(m, 6H), 7. 49(t, 2H, $J=8\text{Hz}$),
 7. 61(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7. 81(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8. 10(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 8. 48-8. 49(m, 1H),
 25 8. 55(s, 1H)

IR (KBr) : 3448, 3068, 2980, 2940, 2356, 1720, 1602 cm^{-1}

MS-FAB : 899 (MH^+)

実施例22



工程 1 : 10- デアセチル-10-O-(4-ピリジルメチル)-7-O- トリエチルシリルバ
ツカチンIII

25 実施例 20 の工程 1 と同様に 2- ピリジルメチルプロマイド臭酸塩の代わりに
4- ピリジルメチルプロマイド臭酸塩を用い反応させ標記化合物を無色の非晶質
固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

0.51-0.63(m, 6H), 0.94(t, 9H, $J=8\text{Hz}$), 1.09(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.69(s, 3H),

1. 87-1. 93(m, 1H), 2. 06(s, 3H), 2. 27-2. 31(m, 2H), 2. 28(s, 3H),
 2. 47-2. 55(m, 1H), 3. 89(d, 1H, J=7Hz), 4. 16(d, 1H, J=8Hz), 4. 31(d, 1H, J=8Hz),
 4. 47(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 54(d, 1H, J=13Hz), 4. 73(d, 1H, J=13Hz),
 4. 91(t, 1H, J=8Hz), 4. 97(d, 1H, J=8Hz), 5. 11(s, 1H), 5. 64(d, 1H, J=7Hz),
 5 7. 34(d, 2H, J=6Hz), 7. 47(t, 2H, J=8Hz), 7. 60(t, 1H, J=8Hz),
 8. 11(d, 2H, J=8Hz), 8. 57(d, 2H, J=6Hz)

工程 2 : 13- O-[(2R, 3S)-N-(tert- ブトキシカルボニル)-2, 3-N, O-(4-メトキシベンジリデン)-3-フェニルイソセリニル]-10- デアセチル-10-O-(4-ピリジルメチル)-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII

- 10 上記工程 1 で得た化合物を実施例 20 の工程 2 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

0. 49-0. 53(m, 6H), 0. 91(t, 9H, J=8Hz), 1. 06(s, 9H), 1. 19(s, 3H), 1. 23(s, 3H),
 1. 54(br, 3H), 1. 64(s, 3H), 1. 78(br, 3H), 1. 85-1. 90(m, 1H),
 15 2. 05-2. 21(m, 2H), 2. 39-2. 48(m, 1H), 3. 70(d, 1H, J=7Hz), 3. 77(s, 3H),
 4. 09(d, 1H, J=8Hz), 4. 22(d, 1H, J=8Hz), 4. 33(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
 4. 48(d, 1H, J=13Hz), 4. 57(s, 1H), 4. 60(d, 1H, J=13Hz), 4. 84(d, 1H, J=8Hz),
 4. 96(s, 1H), 5. 40(br, 1H), 5. 62(d, 1H, J=7Hz), 6. 10(br, 1H), 6. 39(br, 1H),
 6. 93(d, 2H, J=9Hz), 7. 31-7. 50(m, 11H), 7. 62(t, 1H, J=8Hz),
 20 8. 03(d, 2H, J=8Hz), 8. 59(d, 2H, J=6Hz)

工程 3 : 13- O-[(2R, 3S)-N-(tert- ブトキシカルボニル)-2, 3-N, O-(4-メトキシベンジリデン)-3-フェニルイソセリニル]-10- デアセチル-10-O-(4-ピリジルメチル) バッカチンIII

- 25 上記工程 2 で得た化合物を実施例 20 の工程 3 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 05(s, 9H), 1. 21(s, 3H), 1. 23(s, 3H), 1. 40(s, 3H), 1. 65(s, 3H),
 1. 75(br, 3H), 1. 79(m, 1H), 2. 05-2. 24(m, 2H), 2. 45-2. 53(m, 1H),
 3. 72(d, 1H, J=7Hz), 3. 79(s, 3H), 4. 09(d, 1H, J=8Hz),

4. 13(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4. 22(d, 1H, J=8Hz), 4. 54(d, 1H, J=14Hz),
 4. 55(s, 1H), 4. 70(d, 1H, J=14Hz), 4. 85(d, 1H, J=8Hz), 4. 94(s, 1H),
 5. 41(br, 1H), 5. 63(d, 1H, J=7Hz), 6. 12(br, 1H), 6. 37(br, 1H),
 6. 92(d, 2H, J=8Hz), 7. 29(d, 2H, J=5. 5Hz), 7. 41-7. 43(m, 7H),
 5 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 62(t, 1H, J=8Hz), 8. 02(d, 2H, J=8Hz),
 8. 56(d, 2H, J=5. 5Hz)

工程 4 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチル-10- O-(4-ピリジルメチル) バッカチンIII

- 10 上記工程 3 で得た化合物を実施例 20 の工程 4 と同様に反応させ標記化合物を無色の固体として得た。

融点 : 160-165 °C

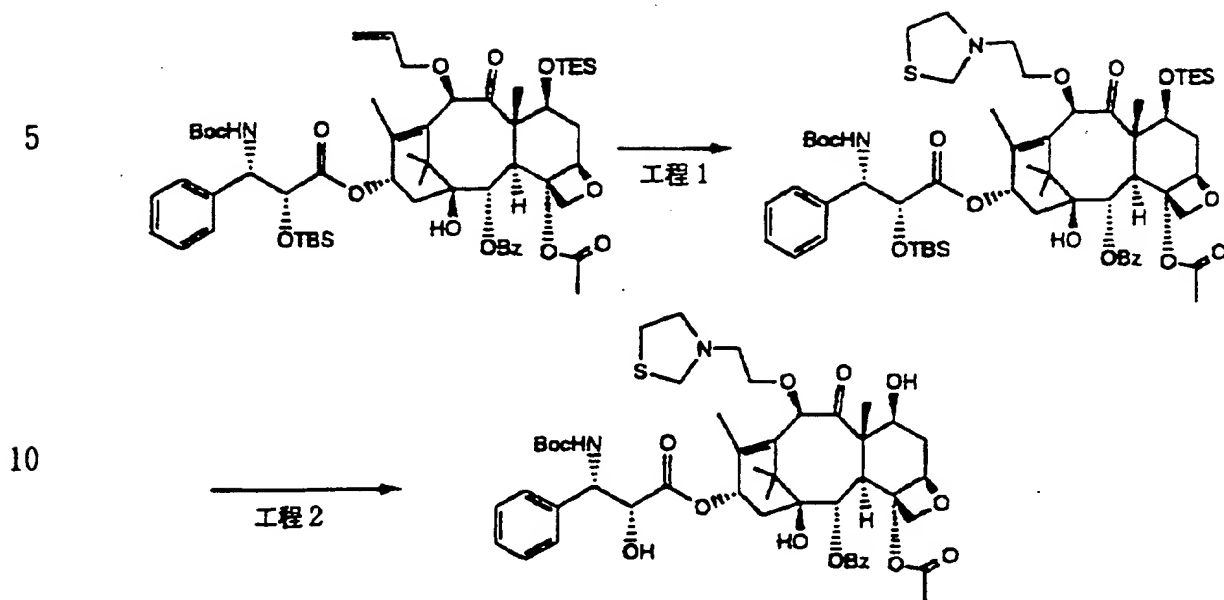
¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 20(s, 3H), 1. 28(s, 3H), 1. 33(s, 9H), 1. 66(s, 3H), 1. 73(s, 3H),
 15 1. 83-1. 89(m, 1H), 2. 29(d, 2H, J=8Hz), 2. 36(s, 3H), 2. 49-2. 57(m, 1H),
 3. 83(d, 1H, J=7Hz), 4. 17(d, 1H, J=8Hz), 4. 25(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz),
 4. 31(d, 1H, J=8Hz), 4. 60(d, 1H, J=14Hz), 4. 65(s, 1H), 4. 82(d, 1H, J=14Hz),
 4. 94(d, 1H, J=8Hz), 5. 02(s, 1H), 5. 27(d, 1H, J=10Hz), 5. 44(d, 1H, J=10Hz),
 5. 69(d, 1H, J=7Hz), 6. 22(t, 1H, J=8Hz), 7. 27-7. 39(m, 7H), 7. 50(t, 2H, J=8Hz),
 20 7. 61(d, 2H, J=8Hz), 8. 10(d, 2H, J=8Hz), 8. 48(d, 2H, J=6Hz)

IR (KBr) : 3444, 3072, 2984, 2940, 1948, 1726, 1606 cm⁻¹

MS-FAB : 899 (MH⁺)

実施例23



15 工程 1 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-10-O-[2-(3-チアゾリジノ) エチル]-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII

実施例 14 の工程 1 で得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ、次いで、実施例 2 の工程 2 と同様に、モルホリンの代わりにチアゾリジンを用い反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

-0.30(s, 3H), -0.09(s, 3H), 0.52-0.62(m, 6H), 0.75(s, 9H),
 0.96(t, 3H, J=7Hz), 1.20(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.31(s, 9H), 1.68(s, 3H),
 1.90-1.93(m, 1H), 1.91(s, 3H), 2.13-2.21(m, 1H), 2.35-2.54(m, 2H),
 2.56(s, 3H), 2.68(t, 2H, J=6Hz), 2.91(t, 2H, J=6Hz), 3.09-3.22(m, 2H),
 25 3.62-3.64(m, 2H), 3.84(d, 1H, J=7Hz), 4.11-4.20(m, 3H), 4.31(d, 1H, J=8Hz),
 4.42(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.54(s, 1H), 4.95(d, 1H, J=8Hz), 5.34(br, 1H),
 5.41(br, 1H), 5.67(d, 1H, J=7Hz), 6.33(t, 1H, J=8Hz), 7.27-7.37(m, 5H),
 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.58(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8Hz)

工程 2 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ

-3- フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-10-O-[2-(3- チアゾリジノ) エチル] バッカチンIII

上記工程 1 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を無色の固体として得た。

5 融点 : 147-153 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

1. 20(s, 3H), 1. 21(s, 3H), 1. 35(s, 9H), 1. 68(s, 3H), 1. 78-1. 85(m, 1H),

1. 87(s, 3H), 2. 28(m, 2H), 2. 36(s, 3H), 2. 51-2. 59(m, 1H),

2. 68(t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 2. 90(t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 3. 10-3. 19(m, 2H),

10 3. 66-3. 70(m, 1H), 3. 77-3. 80(m, 1H), 3. 85(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4. 12(s, 2H),

4. 17(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4. 21(dd, 1H, $J=7\text{Hz}, 10\text{Hz}$), 4. 30(d, 1H, $J=8\text{Hz}$),

4. 62(s, 1H), 4. 94(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5. 10(s, 1H), 5. 25(br, 1H),

5. 40(d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 5. 67(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6. 22(t, 1H, $J=8\text{Hz}$),

7. 32-7. 40(m, 5H), 7. 49(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7. 61(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8. 10(d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

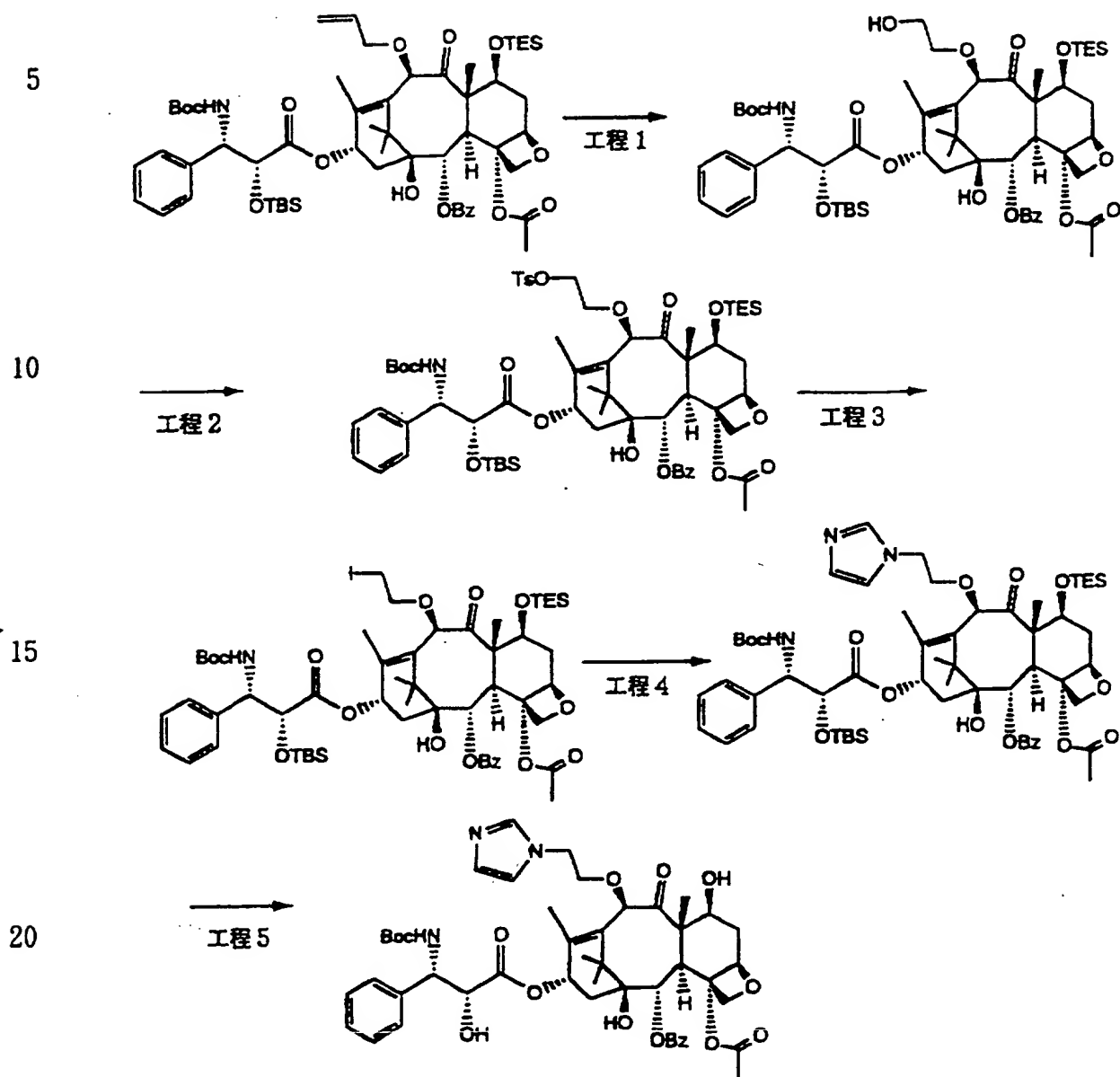
15 IR (KBr) : 3456, 2980, 2940, 1722, 1768, 1604, 1586 cm^{-1}

MS-FAB : 923 (MH^+)

20

25

実施例24



工程 1 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-10-O-(2-ハイドロキシエチル)-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII

実施例 1 4 の工程 1 で得た化合物 550 mg および N- メチルモルホリン-N- オ

- キサイド 180 mg をアセトン 40 ml と水 10 ml の混合溶媒に溶解し室温下、四酸化オスミウム 5 mg を加え、3 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウムを加え 15 分さらに無水硫酸ナトリウムを加え 30 分攪拌した後、不溶物を濾去し溶媒を減圧留去した。得られた残分をメタノール 40 ml に溶解し氷冷下、メタ過ヨウ素酸ナトリウム 219 mg を水 10 ml に溶かした溶液を滴下し 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 48 mg を加え、氷冷下で 15 分攪拌した。1 規定塩酸を発泡しなくなるまで加え水で希釈し酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル：ヘキサン = 1:2 (v/v)）で精製し標記化合物 278 mg を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 0.30(s, 3H), -0.10(s, 3H), 0.53-0.63(m, 6H), 0.75(s, 9H),
 0.96(t, 3H, J=7Hz), 1.21(s, 3H), 1.25(s, 3H), 1.31(s, 9H), 1.69(s, 3H),
 1.90-1.93(m, 1H), 1.91(s, 3H), 2.15-2.20(m, 1H), 2.31-2.40(m, 1H),
 2.45-2.53(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.92(br, 1H), 3.54-3.58(m, 1H),
 3.66-3.70(m, 1H), 3.79(m, 2H), 4.19(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz),
 4.44(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.53(s, 1H), 4.95(d, 1H, J=8Hz), 5.01(s, 1H),
 5.33(br, 1H), 5.41(br, 1H), 5.67(d, 1H, J=7Hz), 6.33(t, 1H, J=8Hz),
 7.27-7.39(m, 5H), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.58(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8Hz)

工程 2 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-10-O-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ) エチル]-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII

- 上記工程 2 で得た化合物 260 mg およびトリエチルアミン 0.067 ml を塩化メチレン 10 ml に溶解し室温下、無水トシル酸 118 mg を加え 2 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル：ヘキサン = 1:4 (v/v)）で精製し標記化合物 257 mg を無色の非晶

質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 0.30(s, 3H), -0.08(s, 3H), 0.52-0.60(m, 6H), 0.75(s, 9H),
0.94(t, 3H, J=7Hz), 1.10(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1.31(s, 9H), 1.66(s, 3H),
5 1.87-1.90(m, 1H), 1.89(s, 3H), 2.10-2.19(m, 1H), 2.32-2.40(m, 1H),
2.45(s, 3H), 2.45-2.49(m, 1H), 2.55(s, 3H), 3.66-3.69(m, 1H),
3.77-3.80(m, 2H), 4.12(d, 1H, J=8Hz), 4.16-4.24(m, 2H), 4.30(d, 1H, J=8Hz),
4.41(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.54(s, 1H), 4.94(d, 1H, J=8Hz), 4.95(s, 1H),
5.33(br, 1H), 5.42(br, 1H), 5.63(d, 1H, J=7Hz), 6.32(t, 1H, J=8Hz),
10 7.28-7.39(m, 7H), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.58(t, 1H, J=8Hz), 7.82(d, 2H, J=8Hz),
8.11(d, 2H, J=8Hz)

工程 3 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチル-10-O-(2-ヨードエチル)-7-O-トリエチルシリルバッカチンIII

- 15 上記工程 2 で得た化合物 200 mg をアセトニトリル 5 ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム 121 mg を加え 2 時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン = 1:4 (v/v)）で精製し標記化合物 184 mg を無色の非晶質固体として得た。
20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 0.30(s, 3H), -0.09(s, 3H), 0.56-0.61(m, 6H), 0.75(s, 9H),
0.97(t, 3H, J=7Hz), 1.22(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.31(s, 9H), 1.68(s, 3H),
1.89-1.92(m, 1H), 1.90(s, 3H), 2.11-2.20(m, 1H), 2.33-2.41(m, 1H),
25 2.46-2.56(m, 1H), 2.57(s, 3H), 3.30-3.37(m, 2H), 3.66-3.70(m, 1H),
3.82(d, 1H, J=7Hz), 3.85-3.88(m, 1H), 4.19(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz),
4.44(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.54(s, 1H), 4.95(d, 1H, J=8Hz), 5.00(s, 1H),
5.31(br, 1H), 5.43(br, 1H), 5.67(d, 1H, J=7Hz), 6.34(t, 1H, J=8Hz),
7.28-7.37(m, 5H), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.58(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8Hz)

工程 4 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-10-O-[2-(1-イミダゾリル) エチル]-7-O- トリエチルシリルバッカチンIII

A法

- 5 上記工程 3 で得た化合物 184 mg をアセトニトリル 5 ml に溶解し、N-アセチルイミダゾール 20.4 mgを加え封管し 100 °Cで2 4時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和重曹水溶液 2 ml を加え2 0分攪拌した。酢酸エチルおよび飽和重曹水溶液 20 mlを加え有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール= 20:1(v/v)）で精製し標記化合物 26.5 mgを無色の非晶質固体として得た。

B法

- 15 N,N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に水素化ナトリウム 2.8 mg を加え窒素下、イミダゾール 7.8 mg を加え 90 °Cで3 0分攪拌した。次いで、上記工程 3 で得た化合物 115 mg を N,N- ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解した溶液を滴下し同温で4 0分攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール= 20:1(v/v)）で展開精製し標記化合物 35.5 mgを無色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

- 0.30(s, 3H), -0.10(s, 3H), 0.48-0.59(m, 6H), 0.75(s, 9H),
0.93(t, 3H, J=7Hz), 1.09(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.30(s, 9H), 1.68(s, 3H),
1.88-1.94(m, 1H), 1.85(s, 3H), 2.09-2.19(m, 1H), 2.32-2.38(m, 1H),
25 2.44-2.49(m, 1H), 2.56(s, 3H), 3.66-3.73(m, 1H), 3.79(m, 2H),
4.15-4.25(m, 2H), 4.30(d, 1H, J=8Hz), 4.40(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.52(s, 1H),
4.93(s, 1H), 4.94(d, 1H, J=8Hz), 5.32(br, 1H), 5.42(br, 1H),
5.65(d, 1H, J=7Hz), 6.28(t, 1H, J=8Hz), 7.04(s, 1H), 7.11(s, 3H),
7.26-7.39(m, 5H), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.57-7.60(m, 2H), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

工程 5 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3- フェニルプロピオニル]-10- デアセチル-10-O-[2-(1- イミダゾリル) エチル] バッカチンIII

上記工程 4 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を無色の固体として得た。

融点 : 163-169 °C

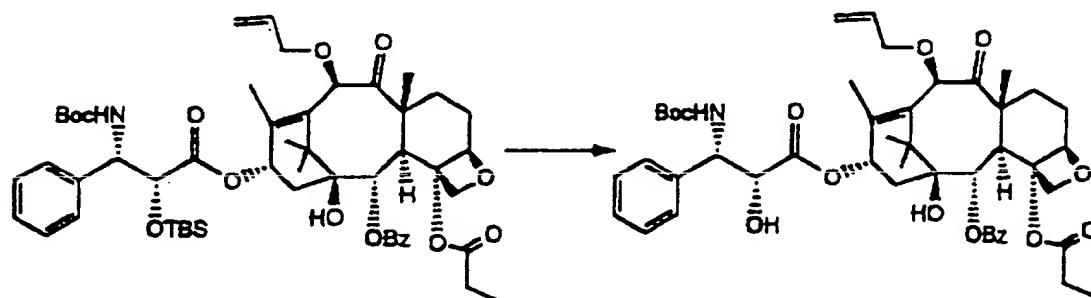
¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

1. 11(s, 3H), 1. 14(s, 3H), 1. 33(s, 9H), 1. 67(s, 3H), 1. 69(s, 3H),
1. 85-1. 90(m, 1H), 2. 25(m, 2H), 2. 33(s, 3H), 2. 45-2. 54(m, 1H), 3. 60(m, 1H),
3. 77(d, 1H, J=7Hz), 3. 93(m, 1H), 4. 10-4. 24(m, 4H), 4. 27(d, 1H, J=8Hz),
4. 61(s, 1H), 4. 86(s, 1H), 4. 93(d, 1H, J=8Hz), 5. 20(br, 1H),
5. 55(d, 1H, J=10Hz), 5. 63(d, 1H, J=7Hz), 6. 17(t, 1H, J=8Hz), 6. 97(s, 1H),
7. 02(s, 1H), 7. 29-7. 38(m, 5H), 7. 48(t, 2H, J=8Hz), 7. 55(s, 1H),
7. 60(t, 1H, J=8Hz), 8. 08(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3444, 3120, 3072, 2980, 2940, 1724, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 902 (MH⁺)

実施例 25



10- O- アリル-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3- フェニルプロピオニル]-4, 10- ジデアセチル-7- デオキシ-4- O- プロピオニルバッカチンIII

実施例 15 の工程 4 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化

合物を無色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) :

1. 20-1. 25(m, 9H), 1. 34(s, 9H), 1. 69(s, 3H), 1. 80-1. 82(m, 1H), 1. 84(s, 3H),

2. 28(m, 2H), 2. 54-2. 65(m, 3H), 3. 30(br, 1H), 3. 85(d, 1H, $J=7\text{Hz}$),

5 4. 06(dd, 1H, $J=6\text{Hz}, 13\text{Hz}$), 4. 16-4. 21(m, 3H), 4. 31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4. 62(s, 1H),

4. 89(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5. 03(s, 1H), 5. 22(d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 5. 24(br, 1H),

5. 29-5. 40(m, 2H), 5. 69(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 5. 89-5. 99(m, 1H), 6. 22(t, 1H, $J=8\text{Hz}$),

7. 32-7. 41(m, 5H), 7. 49(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7. 61(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8. 12(d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

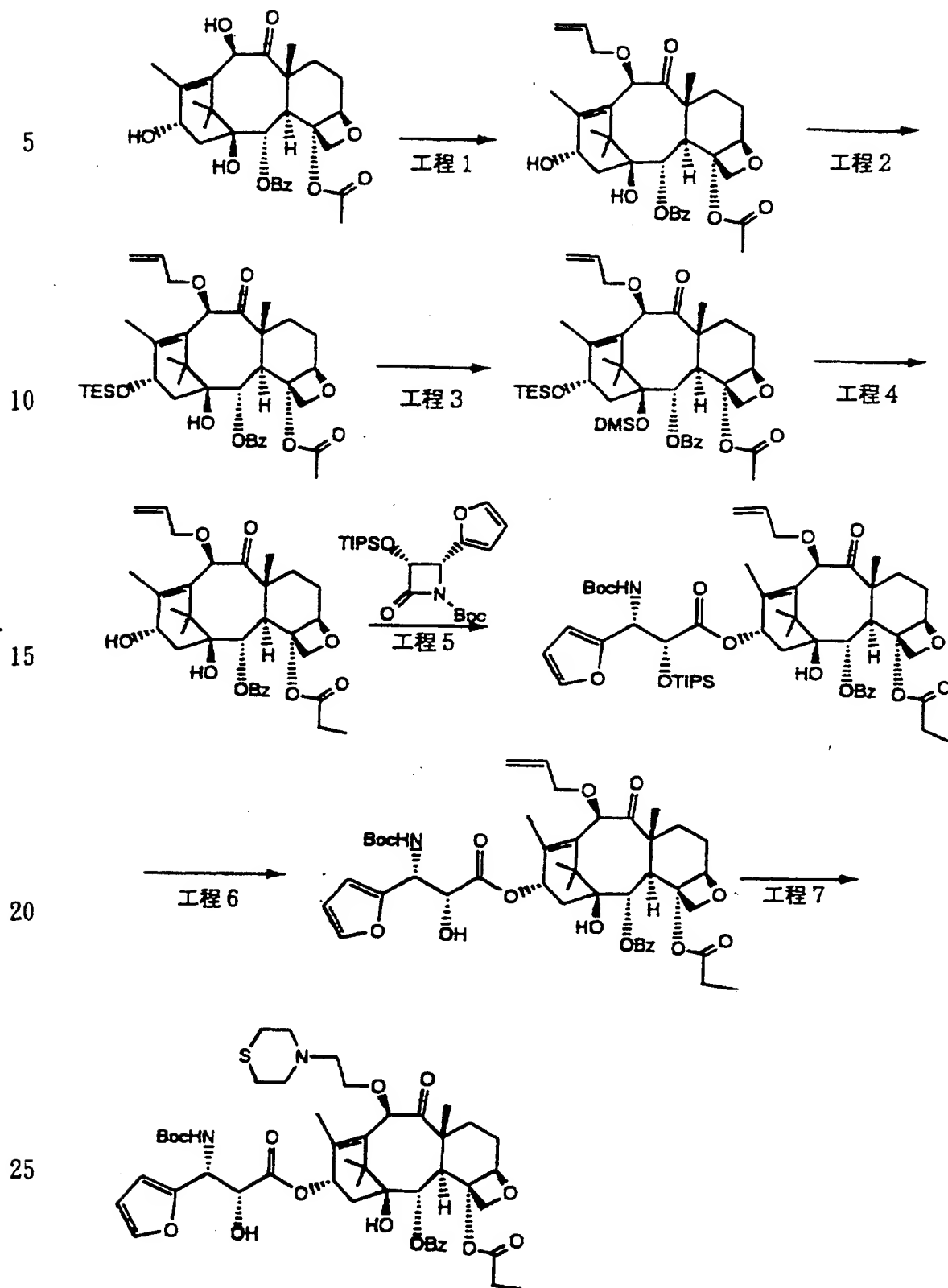
10

15

20

25

実施例26



工程 1 : 10- O- アリル-10-デアセチル-7- デオキシバッカチンIII

10- デアセチル-7- デオキシバッカチンIII を実施例 1 の工程 1 と同様に反応させ標記化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(CDCI₃/TMS) δ (ppm) :

8. 12(d, J=7. 3Hz, 2H), 7. 60(t, J=7. 3Hz, 1H), 7. 48(t, J=7. 3Hz, 2H),
 5 5. 90-6. 03(m, 1H), 5. 63(d, J=7. 3Hz, 1H), 5. 31(d, J=15. 6Hz, 1H),
 5. 22(d, J=10. 2Hz, 1H), 5. 07(s, 1H), 4. 96(dd, J=2. 5Hz, 9. 5Hz, 1H),
 4. 89(s, 1H), 4. 31(d, J=8. 3Hz, 1H), 4. 20(d, J=8. 3Hz, 1H), 4. 06-4. 18(m, 2H),
 3. 87(d, J=7. 3Hz, 1H), 2. 33(dd, J=6. 8Hz, 15. 6Hz, 1H), 2. 28(s, 3H),
 2. 24(dd, J=6. 4Hz, 15. 6Hz, 1H), 1. 19-2. 12(m, 4H), 2. 02(s, 3H), 1. 74(s, 3H),
 10 1. 68(s, 1H), 1. 52(dd, J=4. 0Hz, 12. 0Hz, 1H), 1. 16(s, 3H), 1. 07(s, 3H)

工程 2 : 10- O- アリル-10-デアセチル-7- デオキシ-13-O- トリエチルシリルバッカチンIII

- 上記工程 1 で得た化合物 1. 60 g の N,N-ジメチルホルムアミド 24 ml 溶液に、室温にて、イミダゾール 1. 91 g およびトリエチルクロロシラン 4. 71 ml を加え、25 時間攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル= 5:1 ~ 3:1 (v/v)）を用いて精製し標記化合物 1. 75 g を白色固体として得た。

¹H-NMR(CDCI₃/TMS) δ (ppm) :

8. 10(d, J=7. 3Hz, 2H), 7. 59(t, J=7. 3Hz, 1H), 7. 47(t, J=7. 3Hz, 2H),
 5. 90-6. 04(m, 1H), 5. 61(d, J=7. 3Hz, 1H), 5. 30(d, J=16. 9Hz, 1H),
 5. 22(d, J=12. 2Hz, 1H), 5. 05(s, 1H), 4. 96(dd, J=2. 5Hz, 9. 5Hz, 1H),
 25 4. 95(t, J=9. 8Hz, 1H), 4. 31(d, J=8. 3Hz, 1H), 4. 20(d, J=8. 3Hz, 1H),
 4. 06-4. 17(m, 2H), 3. 78(d, J=7. 3Hz, 1H), 2. 28(s, 3H), 1. 90-2. 33(m, 5H),
 1. 97(s, 3H), 1. 74(s, 3H), 1. 62(s, 1H), 1. 52(dd, J=4. 9Hz, 11. 7Hz, 1H),
 1. 15(s, 3H), 1. 12(s, 3H), 1. 02(t, J=7. 8Hz, 9H), 0. 67(q, J=7. 8Hz, 6H)

工程 3 : 10- O- アリル-10-デアセチル-1- O- ジメチルシリル-7- デオキシ-1

3-O- トリエチルシリルバッカチンIII

上記工程 2 で得た化合物 460 mg の N,N-ジメチルホルムアミド 9.0 ml 溶液に、0 °C にて、イミダゾール 183 mg およびジメチルクロロシラン 300 μ l を加え、20 分間攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水 20 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 3:1 (v/v)）を用いて精製し、標記化合物 465 mg を白色固体として得た。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

8.10(d, J=7.3Hz, 2H), 7.58(t, J=7.3Hz, 1H), 7.47(t, J=7.3Hz, 2H),
 5.90-6.05(m, 1H), 5.69(d, J=7.3Hz, 1H), 5.30(d, J=15.6Hz, 1H),
 5.21(d, J=10.5Hz, 1H), 5.01(s, 1H), 4.92-5.01(m, 1H), 4.50-4.57(m, 1H),
 4.29(d, J=8.3Hz, 1H), 4.25(d, J=8.3Hz, 1H), 4.05-4.18(m, 2H),
 15 3.70-3.79(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.40-2.50(m, 6H), 1.96(s, 3H), 1.85(s, 3H),
 1.15(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.04(t, J=7.8Hz, 9H), 0.70(q, J=7.8Hz, 6H),
 0.08(d, J=2.9Hz, 3H), -0.27(d, J=2.9Hz, 3H).

工程 4 : 10- O- アリル-7- デオキシ-4,10-ジデアセチル-4- O- プロピオニルバッカチンIII

20 上記工程 3 で得た化合物 465 mg のテトラヒドロフラン 9.0 ml 溶液に、0 °C にて、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム 65%(w/v) トルエン溶液 940 μ l を加え、2 時間攪拌した。反応混液に酢酸エチル、酒石酸ナトリウムカリウム水溶液および水を加え 15 分攪拌後、分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム
 25 で乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 (v/v)）を用いて粗精製し、粗生成物 240 mg を白色固体として得た。その粗生成物 240 mg のテトラヒドロフラン 6.0 ml 溶液に、-48 °C にて、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド 1M テトラヒドロフラン溶液 550 μ l を加え 15 分間攪拌後、プロピオニルクロ

- ライド 47.0 μ l を加え 1 時間攪拌した。反応混液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分 285 mg を得た。得られた残分 285 mg のピリジン 4.0 ml 溶液に、0
- 5 $^{\circ}$ C にて、フッ化水素ピリジン 1.0 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。攪拌している酢酸エチルおよび氷水の混合液に反応混液を注ぎ、分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 (v/v)）
- 10 を用いて標記化合物 37.0 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 8.13(d, J=7.3Hz, 2H), 7.60(t, J=7.3Hz, 1H), 7.47(t, J=7.3Hz, 2H),
 5.85-6.05(m, 1H), 5.63(d, J=7.3Hz, 1H), 5.30(d, J=17.1Hz, 1H),
 5.22(d, J=10.3Hz, 1H), 5.07(s, 1H), 4.92(d, J=9.3Hz, 1H), 4.88(s, 1H),
 15 4.82(s, 1H), 4.32(d, J=8.3Hz, 1H), 4.20(d, J=8.3Hz, 1H), 4.05-4.18(m, 2H),
 3.87(d, J=7.3Hz, 1H), 2.52-2.76(m, 2H), 1.50-2.40(m, 7H), 2.02(s, 3H),
 1.74(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.10-1.40(m, 3H)
- 工程 5 : 10- O- アリル-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-
 3-(2-フリル)-2-(トリイソプロピルシリルオキシ) プロピオニル]-4, 10- ジデ
 20 アセチル-7- デオキシ-4- O- プロピオニルバッカチンIII

上記工程 4 で得た化合物および (3R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-フリル)-3-(トリイソプロピルシリルオキシ) アゼチジン-2-オンを実施例 3 の工程 4 と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta (\text{ppm}) :$

- 25 8.13(d, J=7.3Hz, 2H), 7.57(t, J=7.3Hz, 1H), 7.47(t, J=7.3Hz, 2H),
 7.40(s, 1H), 6.37(d, J=2.5Hz, 1H), 6.27(d, J=2.5Hz, 1H), 6.15-6.25(m, 1H),
 5.90-6.03(m, 1H), 5.69(d, J=7.3Hz, 1H), 5.18-5.37(m, 4H), 5.04(s, 1H),
 4.98(s, 1H), 4.92(d, J=7.3Hz, 1H), 4.33(d, J=7.8Hz, 1H),
 4.24(d, J=7.8Hz, 1H), 4.08-4.16(m, 2H), 3.80(d, J=7.3Hz, 1H),

2.75(q, J=7.3Hz, 2H), 2.18-2.45(m, 2H), 1.95-2.12(m, 2H), 1.88(s, 3H),
1.50-1.80(m, 2H), 1.76(s, 3H), 1.73(s, 1H), 1.33(s, 9H), 1.15-1.40(m, 12H),
0.90-1.05(m, 18H)

工程 6 : 10- O- アリル-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-
5 3-(2- フリル)-2-ヒドロキシプロピオニル]-4, 10- ジデアセチル-7- デオキシ
-4- O- プロピオニルバッカチンIII

上記工程 5 で得た化合物を実施例 3 の工程 7 と同様に反応させ標記化合物を無
色の非晶質固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

10 8.15(d, J=7.8Hz, 2H), 7.60(t, J=7.8Hz, 1H), 7.49(t, J=7.8Hz, 2H),
7.44(brs, 1H), 6.49(dd, J=1.9Hz, 2.9Hz, 1H), 6.44(d, J=2.9Hz, 1H),
6.37(t, J=8.8Hz, 1H), 5.90-6.02(m, 1H), 5.68(d, J=7.3Hz, 1H),
5.15-5.35(m, 4H), 5.03(s, 1H), 4.90(dd, J=2.2Hz, 9.5Hz, 1H),
4.70(d, J=7.3Hz, 1H), 4.33(d, J=8.5Hz, 1H), 4.22(d, J=8.5Hz, 1H),
15 4.07-4.17(m, 2H), 3.77(d, J=7.3Hz, 1H), 3.39(d, J=5.9Hz, 1H),
2.62-2.80(m, 2H), 2.43(dd, J=9.3Hz, 15.1Hz, 1H), 2.17-2.32(m, 2H),
1.77-2.12(m, 2H), 1.86(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.73(s, 1H),
1.54(dd, J=4.6Hz, 12.3Hz, 1H), 1.32(s, 9H), 1.26(s, 3H), 1.22(s, 3H),
1.18-1.30(m, 3H)

20 工程 7 : 13- O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2- フリル)-
2-ヒドロキシプロピオニル]-4, 10- ジデアセチル-7- デオキシ-4- O- プロピ
オニル-10-O-(2-チオモルホリノエチル) バッカチンIII

上記工程 6 で得た化合物を実施例 2 の工程 1 と同様に反応させ、次いで、実施
例 2 の工程 2 と同様にモルホリンの代わりにチオモルホリンを用い反応させ標記
25 化合物を無色の固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) :

8.15(d, J=7.8Hz, 2H), 7.60(t, J=7.8Hz, 1H), 7.49(t, J=7.8Hz, 2H),
7.44(brs, 1H), 6.49(dd, J=1.5Hz, 2.9Hz, 1H), 6.45(d, J=2.9Hz, 1H),
6.26(t, J=8.8Hz, 1H), 5.67(d, J=7.3Hz, 1H), 5.32(d, J=10.7Hz, 1H),

5. 18(d, J=9.8Hz, 1H), 5.03(s, 1H), 4.89(dd, J=2.2Hz, 9.6Hz, 1H),
 4.71(d, J=2.0Hz, 1H), 4.33(d, J=8.3Hz, 1H), 4.22(d, J=8.3Hz, 1H),
 3.77(d, J=7.3Hz, 1H), 3.56-3.74(m, 2H), 2.78-2.90(m, 4H), 2.62-2.78(m, 8H),
 2.42(dd, J=9.3Hz, 15.1Hz, 1H), 2.19-2.32(m, 2H), 1.92-2.12(m, 2H),
 1.89(s, 3H), 1.75(s, 3H), 1.73(s, 1H), 1.54(dd, J=5.7Hz, 11.9Hz),
 1.32(s, 9H), 1.21(s, 3H), 1.17(s, 3H), 1.18-1.32(m, 3H)

産業上の利用可能性

次の実験例により、本発明化合物の抗腫瘍効果を示す。

10 実験例

3種の腫瘍細胞、P388、PC-6およびPC-12をそれぞれ、P388は 5.0×10^2 細胞/150 μ l/ウェル(well)、PC-6は 5.0×10^3 細胞/150 μ l/ウェル、PC-12は 1.0×10^3 細胞/150 μ l/ウェルになるように96ウェルマイクロプレートに播種し、P388は2時間後、ほかの2つは、24時間後に検体を50 μ l/ウェル添加した。その後、3日間培養し、MTT[3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウム ブロミド]の5mg/ml溶液を20 μ l/ウェル添加した。4時間後、培養液を除去し、ジメチルスルホキシドを150 μ l/ウェル加え、吸光度を540nmにて測定した。抗腫瘍効果は薬剤添加群の細胞増殖を対照群の50%にする薬剤濃度をGI₅₀値(ng/ml)として表1に示した。

20 表1

	P388	PC-6	PC-12
タキソテール	1.18	1.16	20.0
実施例 6	0.112	0.616	0.639
実施例 9	0.551	0.385	0.609
実施例 12	0.236	0.273	4.48
実施例 15	0.232	0.338	0.561
実施例 18	0.188	0.627	1.23
実施例 26	0.0117	0.421	0.0547

本発明化合物は、強い抗腫瘍効果を示すだけでなく、その水溶性も優れ、1 m lの水に対する溶解性は、次のとおりである（当社実験データ）。

タキソテール 約 0. 0 0 3 m g / m l

実施例 1 0 の化合物 1 3. 0 m g / m l

5

10

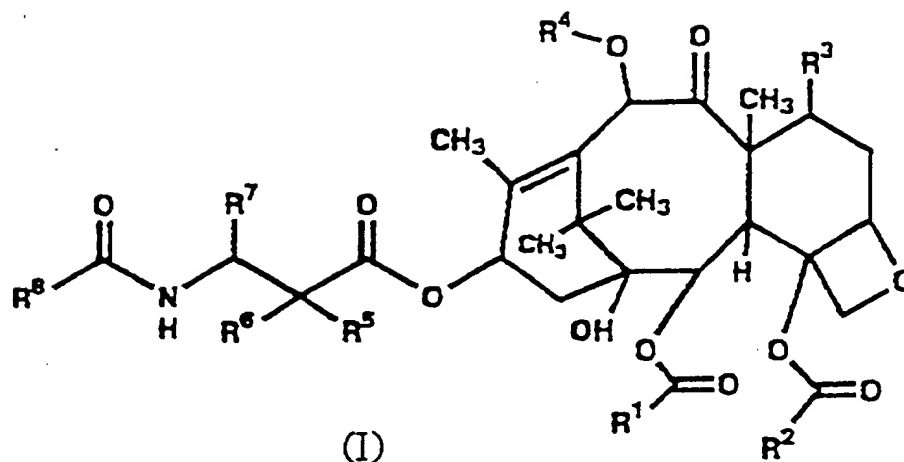
15

20

25

請求の範囲

1. 一般式 (I)



[式中、

R¹ はフェニル基

(該フェニル基は、ハロゲン原子、アルキル基およびアルコキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。)

を意味する。

R² はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはアルコキシ基

(これらアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。)

を意味する。

R³ は水酸基、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

R⁴ はアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基

- (これらアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基は、カルボキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、
- 5 アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アリール基および複素環基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。なお、アリール基および複素環基はさらにカルボキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アシル基、
- 10 アシルアミノ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。)
- を意味する。

R^5 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基を意味する。

- 15 R^6 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基を意味する。

R^7 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、または複素環基

- (これらアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、または複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、
- 20 アルコキシ基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。)
- を意味する。

- 25 R^8 はアルキル基、アリール基またはアルコキシ基

(これらアルキル基、アリール基またはアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシ

ルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。)を意味する。]

で表される化合物およびその塩。

5 2. R^5 および R^6 がフッ素原子である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

3. R^5 が水酸基であり、 R^6 が水素原子である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

10 4. R^5 が水酸基であり、 R^6 がメチル基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

5. R^6 がフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

6. R^6 が第三級ブトキシ基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

7. R^7 がフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

15 8. R^7 が複素環基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

9. R^7 が単環性の複素環基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

10. R^7 が単環性の5員環または6員環の大きさの複素環基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

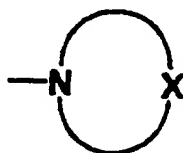
20 11. R^7 が単環性の5員環または6員環の大きさで、環構造の構成原子として、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を1個含む複素環基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

25 12. R^7 が単環性の5員環または6員環の大きさで、環構造の構成原子として、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を1個含む不飽和の複素環基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

13. R^7 がフリル基、ピリジル基またはピロリル基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

14. R^7 が2-メチル-1-プロペニル基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

15. R^2 が炭素数 1 から 6 のアルキル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
16. R^2 が炭素数 1 から 6 のアルコキシ基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
- 5 17. R^2 が炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
18. R^2 がメチル基、エチル基またはプロピル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
19. R^2 がメトキシ基またはエトキシ基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
- 10 20. R^2 がシクロプロピル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
21. R^4 がアルケニル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
22. R^4 がアリル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
- 15 23. R^4 がアルキル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
24. R^4 が置換基としてアルキルアミノ基を有するアルキル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
25. R^4 が置換基として複素環基を有するアルキル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物およびその塩。
- 20 26. R^4 が置換基として式



25

(Xは酸素原子、硫黄原子、 $S=O$ 、 CH_2 、 $CH-Y$ 、 NH または $N-Y$ を意味し、Yはアルキル基を意味する。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D305/14, A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D305/14, A61K31/335

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-179666, A (Bristol-Myers Squibb Co.), June 28, 1994 (28. 06. 94), Claim 1, lines 45 to 48, column 73 & US, 5294637, A	1 - 28
X	JP, 6-157489, A (Bristol-Myers Squibb Co.), June 3, 1994 (03. 06. 94), Claim 1, table, page 29 & EP, 590267, A	1 - 28



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 18, 1996 (18. 04. 96)

Date of mailing of the international search report

April 30, 1996 (30. 04. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C 07 D 3 0 5 / 1 4、A 6 1 K 3 1 / 3 3 5

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C 07 D 3 0 5 / 1 4、A 6 1 K 3 1 / 3 3 5

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P、6-179666、A (プリストル-マイヤーズ スクイブ カンパニー) 28. 6月. 1994 (28. 06. 94) 請求項1、第73欄45-48行 & US、5294637、A	1-28
X	J P、6-157489、A (プリストル-マイヤーズ スクイブ カンパニー) 3. 6月. 1994 (03. 06. 94) 請求項1、第29頁表 & EP、590267、A	1-28

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 04. 96

国際調査報告の発送日

30.04.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後 藤 圭 次

印

4 C

7 3 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3454